

Antioxidants (Basel). 2019 Jun 6;8(6). pii: E163. doi: 10.3390/antiox8060163.

Timing of Treatment with the Flavonoid 7,8-DHF Critically Impacts on Its Effects on Learning and Memory in the Ts65Dn Mouse.

Giacomini A, Stagni F, Emili M, Uguagliati B, Rimondini R, Bartesaghi R, Guidi S.

Abstract

No therapies currently exist for intellectual disability in Down syndrome (DS). In view of its similarities with DS, including learning and memory (L&M) defects, the Ts65Dn mouse model of DS is widely used for the design of therapy. 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF), a flavonoid that targets the tropomyosin-related kinase B (TrkB) receptor of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), exerts positive effects in various brain disease models. Based on previous demonstration that administration of 7,8-DHF in the postnatal period P3-P15 restores hippocampal neurogenesis and spinogenesis, we sought to establish whether these effects translate into behavioral benefits after treatment cessation. We found that Ts65Dn mice treated with 7,8-DHF (5.0 mg/kg/day) during postnatal days P3-P15 did not show any L&M improvement at one month after treatment cessation, indicating that the effects of 7,8-DHF on the brain are ephemeral. Based on evidence that chronic treatment with 7,8-DHF in juvenile Ts65Dn mice restores L&M, we sought to establish whether a similar effect is elicited in adulthood. We found that Ts65Dn mice treated with 7,8-DHF (5.0 mg/kg/day) for about 40 days starting from 4 months of age did not show any improvement in L&M. The results suggest that timing of therapy with 7,8-DHF is a critical issue for attainment of positive effects on the brain.

La tempistica del trattamento con il flavonoide 7,8-DHF ha un impatto critico sui suoi effetti sull'apprendimento e sulla memoria nel topo Ts65Dn.

Giacomini A, Stagni F, Emili M, Uguagliati B, Rimondini R, Bartesaghi R, Guidi S.

Riassunto

Al momento non esistono terapie per la disabilità intellettiva nella sindrome di Down (DS). In considerazione delle sue somiglianze con la DS, compresi i difetti di apprendimento e di memoria (L&M), il modello di topo Ts65Dn di DS è ampiamente utilizzato per il disegno di terapie. Il 7,8-diidrossiflavone (7,8-DHF) è un flavonoide che si lega al recettore "chinasi B correlata alla tropomiosina" (TrkB) per il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) ed esercita effetti positivi in vari modelli di patologie cerebrali. Sulla base di una precedente dimostrazione che la somministrazione di 7,8-DHF nel periodo postnatale P3-P15 ripristina la neurogenesi e la spinogenesi dell'ippocampo, abbiamo cercato di stabilire se questi effetti si traducono in benefici comportamentali dopo l'interruzione del trattamento. I risultati mostrano che i topi Ts65Dn trattati con 7,8-DHF (5.0 mg/kg/giorno) durante i giorni postnatali P3-P15 non presentano alcun miglioramento nelle funzioni di L&M a un mese dopo l'interruzione del trattamento, indicando che gli effetti del 7,8-DHF sul cervello sono effimeri. Sulla base dell'evidenza che il trattamento cronico con 7,8-DHF nei topi Ts65Dn giovani ripristina le funzioni di L&M, abbiamo cercato di stabilire se un effetto simile sia generato in età adulta. Abbiamo scoperto che i topi Ts65Dn trattati con 7,8-DHF (5.0 mg/kg/die) per circa 40 giorni a partire da 4 mesi di età non presentano alcun miglioramento nelle funzioni di L&M. I risultati suggeriscono che la tempistica di una terapia con 7,8-DHF rappresenta un aspetto critico per il raggiungimento di effetti positivi sul cervello.

Commento

Il 7,8-DHF, è un flavonoide naturale che agendo sia come potente agonista del recettore TrkB sia come antiossidante, può esercitare vari benefici sul cervello, mantenendolo sano e, nelle fasi della vita adulta, prevenendo la neurodegenerazione. In uno studio precedente gli autori avevano dimostrato che il trattamento postnatale con 7,8-DHF ripristina lo sviluppo ippocampale e le funzioni di apprendimento e memoria nel topo Ts65Dn. Il presente studio si propone di stabilire se gli effetti del trattamento siano mantenuti anche dopo la sua cessazione. I risultati mostrano che il trattamento neonatale con 7,8-DHF non induce effetti a lungo termine permanenti. Questo suggerisce la necessità che il trattamento con 7,8-DHF non debba essere interrotto affinché i suoi effetti si mantengano nel tempo. I flavonoidi sono composti presenti nella frutta e nella verdura che sono stati usati dall'umanità come rimedi naturali per una varietà di malattie. Pertanto, non è irragionevole ipotizzare che un trattamento continuo o semi-continuo con 7,8-DHF possa rappresentare una terapia potenzialmente utilizzabile senza effetti avversi. Lo studio mostra anche che

un trattamento con dosi di 7,8-DHF che sono efficaci nel periodo neonatale non è invece efficace nell'adulto. Questo suggerisce che nei topi adulti Ts65Dn, a differenza dei topi giovani, sia necessaria una dose relativamente alta di 7,8-DHF per ottenere un miglioramento comportamentale. Vista la natura del 7,8-DHF è possibile ipotizzare che dosi maggiori non abbiano effetti avversi. Pur con le limitazioni inevitabili dovute all'impiego di un modello murino, si può ipotizzare che una terapia con il 7,8-DHF possa essere utilizzata nella SD e possa esercitare effetti benefici sullo sviluppo cerebrale.

Complement Ther Med. 2019 Aug;45:234-241. doi: 10.1016/j.ctim.2019.07.002.

Usage of and attitudes about green tea extract and Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as a therapy in individuals with Down syndrome.

Long R, Drawbaugh ML, Davis CM, Goodlett CR, Williams JR, Roper RJ.

Abstract

OBJECTIVE: Usage of and views concerning alternative therapies in the DS community are not well documented. Some positive effects of green tea extracts (GTE) containing Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) have been reported in individuals with DS and DS mouse models, but minimal improvements or detrimental effects of pure EGCG treatment have been reported in DS mouse models. Given the uncertainty about the effectiveness of these supplements, the goal of this study was to determine the relative prevalence of and attitudes about GTE/EGCG treatments among DS caregivers.

METHODS: An anonymous survey about attitudes and usage of GTE/EGCG in individuals with DS was completed by caregivers of these individuals.

RESULTS: GTE/EGCG treatment was provided by 18% of responding caregivers who were mostly younger, highly educated, and utilized scientific sources and other parents to influence their decision to use GTE/EGCG. Individuals with DS who received GTE/EGCG were characterized as less severely disabled. Most caregivers who did not give GTE/EGCG reported concerns about potential side effects and lack of effectiveness. Few caregivers consulted with medical providers about GTE/EGCG usage.

CONCLUSIONS: These results demonstrate a need for communication between caregivers, medical providers, and scientists about potential benefits and risks for adverse effects of GTE, EGCG, and other nutritional supplements in individuals with DS.

Uso e opinioni circa l'utilizzo terapeutico dell'estratto del tè verde e dell'epigallocatechina 3-gallato in individui con sindrome di Down

Long R, Drawbaugh ML, Davis CM, Goodlett CR, Williams JR, Roper RJ.

Riassunto

OBBIETTIVO: L'uso e le opinioni circa terapie alternative nella comunità dei soggetti con sindrome di Down (DS) non sono ben documentati. Alcuni effetti positivi dell'estratto del tè verde (GTE) contenente Epigallocatechina-3-gallato (EGCG) sono stati riportati sia in soggetti con DS sia nei modelli murini, tuttavia in modelli di topo DS sono stati anche riportati miglioramenti minimi o effetti addirittura dannosi del trattamento con EGCG puro. Data l'incertezza sull'efficacia di questi integratori, l'obiettivo di questo studio è di determinare la prevalenza e le opinioni tra i *caregiver* sull'uso di GTE/EGCG in DS.

METODI: Un questionario anonimo sull'uso e opinioni circa il trattamento GTE/EGCG in persone con DS è stato effettuato dai *caregiver* di queste persone.

RISULTATI: Il 18% dei *caregiver* che provvedeva al trattamento GTE/EGCG erano per lo più giovani, altamente istruiti e la loro decisione di utilizzare GTE/EGCG proveniva da fonti scientifiche e da altri genitori. Gli individui con DS che hanno ricevuto GTE/EGCG sono stati caratterizzati come disabili meno gravi. La maggior parte dei *caregiver* che non hanno somministrato GTE/EGCG ha riferito preoccupazioni riguardo a potenziali effetti collaterali e mancanza di efficacia. Pochi *caregiver* hanno consultato i medici circa l'uso di GTE/EGCG.

CONCLUSIONI: Questi risultati dimostrano la necessità di comunicare tra *caregiver*, operatori sanitari e scienziati sui potenziali benefici e rischi per evitare effetti avversi sull'uso di GTE, EGCG e altri integratori alimentari in soggetti con DS.

Commento

Per la carenza di studi clinici sull'uomo, non c'è chiarezza sull'uso di integratori naturali. In particolare, sull'uso dell'estratto del tè verde (GTE) o del polifenolo puro epigallocatechina 3-gallato (EGCG). Importanti sono le dosi di utilizzo, basse dosi sono risultate efficaci nel migliorare molte alterazioni tipiche della sindrome, alte dosi sono risultate essere dannose nel modello murino di sindrome di Down. Da questo lavoro si evince che tra i *caregiver* a cui è stato somministrato il questionario, il 18 % somministra GTE o EGCG ai loro figli o assistiti. Questi *caregiver*, pur essendo giovani e con alta istruzione, non si interfacciano con i medici per suggerimenti circa dosi e modalità di somministrazione e controlli ematoclinici da fare. Quindi sarebbe opportuno una maggiore relazione tra ricercatori, medici e genitori per un corretto uso degli integratori in generale ed in particolare dell'EGCG.

Genet Med. 2019 Jul 8. doi: 10.1038/s41436-019-0597-8.

Thyroid hormone and folic acid in young children with Down syndrome: the phase 3 ACTHYF trial.

Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J, Pichot A, Le Galloudec E, Cieuta C, Marey I, Greiner-Mahler O, Dorison N, Gambarini A, Stora S, Durand S, Polak M, Baruchel A, Schlumberger E, Dewailly J, Azar-Kolakez A, Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Borderie D, Bonnefont-Rousselot D, Blondiaux E, Ravel A, Sturtz FG.

Abstract

PURPOSE: To determine whether folic acid (FA) and thyroxine, in combination or alone, benefit psychomotor development in young patients with Down syndrome (DS).

METHODS: The Assessment of Systematic Treatment With Folic Acid and Thyroid Hormone on Psychomotor Development of Down Syndrome Young Children (ACTHYF) was a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in DS infants aged 6-18 months. Patients were randomly assigned to one of four treatments: placebo, folic acid (FA), L-thyroxine, or FA+L-thyroxine, administered for 12 months. Randomization was done by age and sex. The primary endpoint was adjusted change from baseline in Griffiths Mental Development Scale global development quotient (GDQ) after 12 months.

RESULTS: Of 175 patients randomized, 143 completed the study. The modified intention-to-treat (mITT) population included all randomized patients who did not prematurely discontinue due to elevated baseline thyroid stimulating hormone (TSH). Baseline characteristics in the mITT were well balanced between groups, with reliable developmental assessment outcomes. Adjusted mean change in GDQ in the mITT showed similar decreases in all groups (placebo: -5.10 [95% confidence interval (CI) -7.84 to -2.37]; FA: -4.69 [95% CI -7.73 to -1.64]; L-thyroxine: -3.89 [95% CI -6.94 to -0.83]; FA+L-thyroxine: -3.86 [95% CI -6.67 to -1.06]), with no significant difference for any active treatment group versus placebo.

CONCLUSION: This trial does not support the hypotheses that thyroxine and/or folic acid improve development of young children with DS or are synergistic. This trial is registered with ClinicalTrials.gov number, [NCT01576705](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01576705).

Ormone tiroideo e acido folinico in bambini piccoli con sindrome di Down: trial ACTHYF di fase 3

Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J, Pichot A, Le Galloudec E, Cieuta C, Marey I, Greiner-Mahler O, Dorison N, Gambarini A, Stora S, Durand S, Polak M, Baruchel A, Schlumberger E, Dewailly J, Azar-Kolakez A, Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Borderie D, Bonnefont-Rousselot D, Blondiaux E, Ravel A, Sturtz FG.

Riassunto

SCOPO: Si vuole determinare se l'acido folinico (FA) e la tiroxina, in combinazione o da soli, favoriscono lo sviluppo psicomotorio nei giovani pazienti con sindrome di Down (DS).

METODI: La valutazione del trattamento sistemico con acido folinico e ormone tiroideo sullo sviluppo psicomotorio in bambini piccoli con sindrome di Down (con acronimo ACTHYF) è una sperimentazione di fase 3, fatta in un unico centro, randomizzata, in doppio cieco, con uso di placebo, effettuata su neonati di età compresa tra 6 e 18 mesi. Ai pazienti è stato assegnato in modo casuale uno dei quattro trattamenti: placebo, acido folinico (FA), L-tiroxina o FA + L-tiroxina, e la somministrazione è stata eseguita per 12 mesi. La randomizzazione è stata fatta per età e sesso. L'endpoint primario era la valutazione della modificazione

rispetto al basale dopo 12 mesi di trattamento nel quoziente di sviluppo globale (GDQ) utilizzando la valutazione Griffiths Mental Development Scale.

RISULTATI: Dei 175 pazienti divisi nei 4 gruppi, 143 hanno completato lo studio. Nell'ambito della popolazione dei pazienti sottoposti al trial, sono stati valutati solo quelli che non hanno interrotto prima il trattamento a causa di livelli basali elevati dell'ormone stimolante la tiroide (TSH). Le caratteristiche di base dei pazienti erano ben bilanciate tra i gruppi, con risultati affidabili della valutazione dello sviluppo. L'analisi delle medie del quoziente di sviluppo globale (GDQ) ha mostrato valori simili in tutti i gruppi, senza differenze significative per nessun gruppo di trattamento attivo rispetto al placebo.

CONCLUSIONE: Questo studio non supporta le ipotesi secondo cui la tiroxina e/o l'acido folinico migliorano lo sviluppo dei bambini piccoli con DS o sono sinergici. Questo studio è registrato con il numero ClinicalTrials.gov, NCT01576705.

Commento

Nella sindrome di Down è da lungo tempo noto che vi è un'alterazione del profilo tiroideo (con la presenza di un ipotiroidismo conclamato o subclinico) e del metabolismo dei folati (riduzione di acido folico). Pertanto l'ipotesi di questo studio era che una integrazione con tiroxina (ormone tiroideo) e acido folinico (la forma più biodisponibile di acido folico), da soli o in combinazione, potesse migliorare lo sviluppo psicomotorio se somministrati nella primissima infanzia. Questo è uno studio clinico di fase 3, cioè effettuato su un numero elevato di pazienti divisi in 4 gruppi di cui un gruppo assumeva il placebo, uno la tiroxina, uno l'acido folinico e l'altro entrambi e in doppio cieco, cioè sia lo sperimentatore che il paziente non sapevano a quale gruppo appartenevano. Le conclusioni smentiscono le ipotesi di partenza. I trattamenti da soli o in combinazione non sono risultati efficaci nel migliorare, rispetto alla situazione basale, il quoziente di sviluppo globale dei bambini con sindrome di Down. Da questo ne deriva l'importanza di effettuare studi clinici per validare o meno l'efficacia di un trattamento che magari risulta efficace nella sperimentazione preclinica.

Dev Neurobiol. 2019 Jul;79(7):664-683. doi: 10.1002/dneu.22700.

Maternal Choline Supplementation Alters Basal Forebrain Cholinergic Neuron Gene Expression in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome.

Kelley CM, Ginsberg SD, Alldred MJ, Strupp BJ, Mufson EJ.

Abstract

Down syndrome (DS), trisomy 21, is marked by intellectual disability and a premature aging profile including degeneration of the basal forebrain cholinergic neuron (BFCN) projection system, similar to Alzheimer's disease (AD). Although data indicate that perinatal maternal choline supplementation (MCS) alters the structure and function of these neurons in the Ts65Dn mouse model of DS and AD (Ts), whether MCS affects the molecular profile of vulnerable BFCNs remains unknown. We investigated the genetic signature of BFCNs obtained from Ts and disomic (2N) offspring of Ts65Dn dams maintained on a MCS diet (Ts+, 2N+) or a choline normal diet (ND) from mating until weaning, then maintained on ND until 4.4-7.5 months of age. Brains were then collected and prepared for choline acetyltransferase (ChAT) immunohistochemistry and laser capture microdissection followed by RNA extraction and custom-designed microarray analysis. Findings revealed upregulation of select transcripts in classes of genes related to the cytoskeleton (*Tubb4b*), AD (*Cav1*), cell death (*Bcl2*), presynaptic (*Syng1*), immediate early (*Fosb*, *Arc*), G protein signaling (*Gabarap*, *Rgs10*), and cholinergic neurotransmission (*Chrn3*) in Ts compared to 2N mice, which were normalized with MCS. Moreover, significant downregulation was seen in select transcripts associated with the cytoskeleton (*Dync1h1*), intracellular signaling (*Itpka*, *Gng3*, and *Mlst8*), and cell death (*Ccng1*) in Ts compared to 2N mice that was normalized with MCS. This study provides insight into genotype-dependent differences and the effects of MCS at the molecular level within a key vulnerable cell type in DS and AD.

L'integrazione dietetica materna con colina altera l'espressione genica dei neuroni colinergici del prosencefalo basale nel modello murino Ts65Dn di sindrome di Down.

Kelley CM, Ginsberg SD, Alldred MJ, Strupp BJ, Mufson EJ.

Riassunto

La sindrome di Down (DS), la trisomia 21, è caratterizzata da disabilità intellettiva ed un profilo di invecchiamento precoce che include, in maniera simile alla malattia di Alzheimer (AD), la degenerazione del sistema dei neuroni di proiezione colinergici del prosencefalo basale (BFCN). Sebbene i dati indichino che l'integrazione dietetica materna prenatale con colina (MCS) altera la struttura e la funzione di questi neuroni nel modello murino Ts65Dn (Ts) di DS e AD, rimane da chiarire se MCS influenzi il profilo molecolare di geni vulnerabili dei BFCN. Sono stati analizzati geni specifici dei BFCN nella progenie Ts e disomica (2N) di madri Ts65Dn che avevano ricevuto una dieta con colina (Ts +, 2N +) o una dieta normale (ND) a partire dall'accoppiamento fino allo svezzamento, a cui poi seguiva una dieta normale fino a 4.4-7.5 mesi di età. I cervelli sono stati successivamente prelevati e preparati per effettuare saggi di immunostochimica dell'enzima colina acetiltransferasi (ChAT). Sono state effettuate anche micro-dissezioni con laser seguite da estrazione di RNA e analisi di "microarray" specifici. I risultati hanno rivelato nei topi Ts un aumento rispetto ai topi 2N della trascrizione di specifiche classi di geni correlati al citoscheletro (Tubb4b), all'AD (Cav1), alla morte cellulare (Bcl2), all'attività presinaptica (Syngr1), geni immediati precoci (Fosb, Arc), geni correlati alla segnalazione di proteine G (Gabarap, Rgs10) e alla neurotrasmissione colinergica (Chrn3). Tutti questi geni erano normalizzati nei topi Ts a seguito di MCS. Inoltre, è stata osservata una trascrizione significativamente ridotta di specifiche proteine associate al citoscheletro (Dync1h1), alla segnalazione intracellulare (Itpka, Gng3 e Mlst8) e alla morte cellulare (Ccng1) in topi Ts rispetto ai topi 2N. Queste proteine sono risultate normalizzate a seguito di MCS. Questo studio fornisce informazioni su differenze dipendenti dal genotipo e sugli effetti di MCS a livello molecolare in una tipologia di cellule particolarmente vulnerabili sia nella DS che nell'AD.

Commento

Diversi geni triplicati nei topi Ts65Dn hanno ortologhi umani implicati nella disfunzione cognitiva e nell'AD. Nella DS si riscontra una notevole perdita di neuroni colinergici -situati in una parte del cervello denominata prosencefalo basale che forniscono il maggiore input colinergico alla componente ippocampale dei circuiti di memoria del lobo temporale. L'ippocampo, una parte del cervello situata nella regione interna del lobo temporale, svolge un ruolo importante nella formazione della memoria esplicita (dichiarativa e semantica), nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine e nella memoria spaziale. In questo lavoro sono presentati dati di espressione genica nei neuroni colinergici del prosencefalo ottenuti dalla progenie di madri Ts65Dn che avevano ricevuto una dieta integrativa con colina (MCS) durante la gestazione e l'allattamento.

Sono state riscontrate alterazioni nella trascrizione di specifici geni coinvolti in funzioni di neurotrasmissione e neuromodulazione, nella segnalazione intracellulare delle proteine G e in vie funzionali del citoscheletro. È interessante notare che il trattamento con MCS ha corretto l'espressione aberrante di vari geni nelle vie funzionali citoscheletriche, di segnalazione intracellulare delle proteine G e nelle vie di segnalazione cellulare coinvolte nelle fasi precoci di morte cellulare. È importante tenere presente che il modello murino Ts65Dn ricapitola la degenerazione legata all'età del sistema ippocampale visto in DS e AD, ma non ricrea la piena condizione genetica della trisomia umana 21. Diversi geni triplicati nell'uomo con DS non sono presenti nel modello Ts65Dn. Inoltre, ci sono geni triplicati nei topi Ts65Dn che non sono trisomici nella DS umana. Queste differenze dovrebbero essere tenute in considerazione quando si estrapolano i risultati ottenuti ad altre specie e modelli di trattamento. Malgrado ciò, il topo Ts65Dn fornisce un buon modello per lo studio della patobiologia cellulare, molecolare e cognitiva che la trisomia esercita sui circuiti di memoria ippocampali.

FASEB J. 2019 Sep;33(9):9871-9884. doi: 10.1096/fj.201802669RR. Epub 2019 Jun 10.

Long-term effects of maternal choline supplementation on CA1 pyramidal neuron gene expression in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome and Alzheimer's disease.

Allred MJ, Chao HM, Lee SH, Beilin J, Powers BE, Petkova E, Strupp BJ, Ginsberg SD

Abstract

Choline is critical for normative function of 3 major pathways in the brain, including acetylcholine biosynthesis, being a key mediator of epigenetic regulation, and serving as the primary substrate for the phosphatidylethanolamine N-methyltransferase pathway. Sufficient intake of dietary choline is critical for proper brain function and neurodevelopment. This is especially important for brain development during the perinatal period. Current dietary recommendations for choline intake were undertaken without critical evaluation of maternal choline levels. As such, recommended levels may be insufficient for both mother and fetus. Herein, we examined the impact of perinatal maternal choline supplementation (MCS) in a mouse model of Down syndrome and Alzheimer's disease, the Ts65Dn mouse relative to normal disomic littermates, to examine the effects on gene expression within adult offspring at ~6 and 11 mo of age. We found MCS produces significant changes in offspring gene expression levels that supersede age-related and genotypic gene expression changes. Alterations due to MCS impact every gene ontology category queried, including GABAergic neurotransmission, the endosomal-lysosomal pathway and autophagy, and neurotrophins, highlighting the importance of proper choline intake during the perinatal period, especially when the fetus is known to have a neurodevelopmental disorder such as trisomy.-

Effetti a lungo termine della integrazione dietetica materna con colina sulla espressione genica nei neuroni piramidali di CA1 nel modello murino Ts65Dn della sindrome di Down e della malattia di Alzheimer.

Allred MJ, Chao HM, Lee SH, Beilin J, Powers BE, Petkova E, Strupp BJ, Ginsberg SD

La colina è fondamentale per la funzione regolatoria di tre principali vie cerebrali, inclusa la biosintesi dell'acetilcolina, è un mediatore chiave della regolazione epigenetica e funge da substrato primario per la via fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi. L'assunzione in quantità sufficiente di colina con l'alimentazione è fondamentale per la corretta funzione cerebrale e lo sviluppo neurologico. Ciò è particolarmente importante per lo sviluppo cerebrale durante il periodo perinatale. Le attuali raccomandazioni dietetiche sull'assunzione di colina sono state intraprese senza una valutazione critica dei livelli materni di colina. Pertanto, i livelli raccomandati possono essere insufficienti sia per la madre sia per il feto. Qui, abbiamo esaminato l'impatto della integrazione dietetica materna con colina (MCS) nel periodo perinatale in un modello murino di sindrome di Down e malattia di Alzheimer, il topo Ts65Dn e nella controparte normale disomica, focalizzandoci sull'espressione genica nella prole adulta a ~6 e 11 mesi di età. Abbiamo scoperto che MCS produce modificazioni significative nei livelli di espressione genica della prole, che sostituiscono le modificazioni di espressione genica correlate all'età e al genotipo. Le modificazioni dovute alla MCS incidono su ogni categoria ontologica dei geni esaminati, inclusa la neurotrasmissione GABAergica, la via endosomiale-lysosomiale e autofagica e le neurotrofine, evidenziando l'importanza di un'adeguata assunzione di colina durante il periodo perinatale, specialmente quando è noto che il feto presenta un disturbo dello sviluppo neurologico come la trisomia.

Commento

Questo studio si propone di mettere in luce gli effetti a lungo termine di una integrazione dietetica con colina durante la gestazione e il primo periodo postnatale. La colina, una sostanza organica presente in vari costituenti della dieta, è classificata come nutriente essenziale ed è un costituente fondamentale della membrana cellulare e del neurotrasmettitore acetilcolina. Questo studio esamina l'espressione di alcuni geni critici nella regione CA1 dell'ippocampo, una struttura chiave per la memoria a lungo termine. I risultati mostrano che il trattamento perinatale con colina ha effetti positivi su diverse vie molecolari che sono alterate nella sindrome di Down, indicando quanto siano importanti interventi terapeutici precoci in questa condizione genetica. Il trasferimento dei risultati ottenuti nel modello murino Ts65Dn all'uomo suggerisce che una appropriata dieta ricca di colina durante la gestazione potrebbe essere di beneficio per la sindrome di Down.