

VALIDAZIONE DI UN MODELLO PRECLINICO PER LA VALUTAZIONE E LO SVILUPPO DI NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI NELLA DUPLICAZIONE 15q

Introduzione

La sindrome dup15q è un disturbo del neurosviluppo determinato dalla presenza di una o più copie soprannumerarie della regione q11.2-q13.1 del cromosoma 15 di origine materna. Si stima che l'incidenza della sindrome sia di circa 1 ogni 30000 nati vivi.

Le manifestazioni tipiche della sindrome includono ipotonia centrale, ritardo globale dello sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva da moderata a severa, autismo ed epilessia.

L'epilessia interessa più del 50% dei soggetti affetti, esordisce più frequentemente in età infantile e risulta generalmente farmacoresistente.

Razionale e obiettivi

La frequenza e la severità dell'epilessia associata a dup15q denotano la necessità di approfondire le conoscenze dei meccanismi di epilettogenesi collegati alla sindrome e sviluppare strategie terapeutiche specifiche. In questa prospettiva è importante disporre di modelli preclinici che siano rappresentativi dei principali meccanismi fisiopatologici alla base del disturbo e correlati in modo significativo a variabili clinicamente osservabili.

Il presente progetto propone un approccio innovativo per studiare meccanismi di epilettogenesi e per ottimizzare la predizione del trattamento.

A fine agosto 2022 sono state ottenute 4 linee di fibroblasti provenienti da 4 pazienti dup15q diversi. Tra settembre e ottobre queste linee sono state espanse e congelate presso il laboratorio del Prof. Alfredo Brusco, pronte per il passo successivo.

Per fine novembre, inizio dicembre 2022, questi fibroblasti verranno spediti alla ditta Neurolentech GmbH, con sede in Austria, per essere riprogrammati in cellule pluripotenti staminali indotte (hiPSCs). Dopo circa 3 mesi, una volta pronte, queste cellule staminali saranno mandate all'Università di Twente a Enschede, Olanda, presso il laboratorio della Dott.ssa Monica Frega. Da Marzo 2023, oltre alle cellule, questo laboratorio accoglierà anche una dottoranda del laboratorio del Prof. Brusco, Verdiana Pullano, che porterà avanti la successiva parte del progetto.

Qui, infatti, verranno differenziate in neuroni glutamatergici corticali e, insieme a quelli derivanti da soggetti di controllo, verranno coltivati su micro-electrode arrays (MEAs), i quali permettono la registrazione dell'attività elettrica spontanea di questi neuroni e l'identificazione di una *signature*, ovvero una «firma elettrica», caratteristica dei pazienti affetti.

Successivamente, entrambi i gruppi di neuroni, verranno trattati con dei possibili farmaci che potrebbero contrastare l'epilessia e verrà valutato l'effetto in vitro.

In questo modo è possibile valutare la possibilità di revertire questa «firma elettrica», riportandola ai livelli fisiologici osservati nei controlli non affetti.

Questo studio permetterà di testare in vitro l'efficacia di trattamenti farmacologici direttamente su cellule derivate dai pazienti, consentendo lo sviluppo di terapie personalizzate.