

La mancanza del gene SHANK3 è ampiamente riconosciuta come la causa principale della Sindrome di Phelan-McDermid (PMS), un complesso disturbo del neurosviluppo.

Nonostante approfondite ricerche sulle funzioni sinaptiche di Shank3, la mancanza di terapie efficaci per la PMS e l'autismo sottolinea la necessità di identificare i meccanismi responsabili di questi disturbi.

L'attività cerebrale si basa sull'interazione tra eccitazione (E) e inibizione (I) tramite comunicazione sinaptica tra neuroni glutamatergici eccitatori e GABAergici inibitori. Shank3 è espresso nei neuroni inibitori parvalbumina positivi.

Al fine di indagare se la delezione di Shank3 nei neuroni inibitori che esprimono parvalbumina porta a deficit comportamentali nei topi, abbiamo creato un nuovo modello murino eliminando Shank3 solo nei neuroni che esprimono parvalbumina.

I nostri risultati indicano che la delezione di Shank3 specificamente nei neuroni che esprimono parvalbumina è sufficiente a indurre specifiche alterazioni comportamentali, tra cui comportamenti ripetitivi, problemi motori e compromissione della memoria.

Abbiamo inoltre dimostrato che il potenziamento dell'attività dei neuroni inibitori tramite ganaxolone può rappresentare una possibile strategia terapeutica per migliorare alcuni dei sintomi comportamentali causati dalla delezione di Shank3.

Il nostro studio ha dimostrato che Shank3 è coinvolto nella modulazione dell'attività dei neuroni inibitori che esprimono parvalbumina e sottolinea le sfide e l'importanza di definire la specifica popolazione neuronale e i circuiti causativi dei deficit comportamentali dovuti alla delezione di Shank3 al fine di sviluppare terapie efficaci per la PMS e l'ASD.