

Titolo: Modulazione della risposta corticale agli stimoli sensoriali per migliorare i difetti neurologici nella sindrome di Phelan-McDermid

Ricercatrice: Anna Letizia Allegra Mascaro

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della stimolazione corticale nel trattamento dei pazienti autistici. Nello specifico caso della sindrome di Phelan Mc-Dermid (PMD), la letteratura scientifica riporta un unico studio (Moyal, Brain Stimulation 2022) in cui sono stati riportati effetti benefici nell'applicazione ripetuta di stimolazione corticale in pazienti PMS catatonici. Tuttavia, ancora non è noto cosa succeda a livello neuronale in seguito a stimolazione corticale. La comprensione di questi meccanismi consentirebbe di ottimizzare il trattamento e adattarlo ai singoli pazienti.

Gli obiettivi di questo progetto Seed erano di (1) verificare l'efficacia della stimolazione corticale in un modello animale di PMS e, nel contempo, (2) studiare il meccanismo alla base del recupero funzionale indotto da questo trattamento. Abbiamo deciso di utilizzare a tal fine un modello murino con mutazione del gene SHANK3 su un singolo allele, in quanto rappresenta fedelmente le alterazioni genetiche nei pazienti PMS. Come prima cosa abbiamo valutato le alterazioni funzionali nei neuroni della corteccia cerebrale nel modello PMS. A tal fine, abbiamo quantificato sia la risposta neuronale agli stimoli dell'ambiente esterno (ovvero sensoriali) sia la connettività corticale, i.e. la sincronia di attivazione delle varie regioni corticali. Per capire a cosa servono queste valutazioni, si può fare un parallelo con l'attivazione corticale necessaria per muovere una mano per prendere un bicchiere: la corteccia visiva deve percepire l'immagine del bicchiere e in sequenza si deve attivare la corteccia motoria per attivare i muscoli della mano. Se queste due regioni si attivano in contemporanea invece che in sequenza, oppure se si attivano con durate e ampiezze troppo grandi, il comportamento che ne consegue può non essere ottimale.

I risultati di questa ricerca mostrano che nel modello murino di PMS sono presenti alterazioni nell'attivazione corticale in seguito alla stimolazione dei baffi sia in termini di ampiezza che di durata della risposta, oltre che di propagazione attraverso la corteccia. Si osserva inoltre una maggiore connettività, che si estende a tutte le regioni corticali nel passaggio fra adolescenza e età adulta.

Siamo poi passati allo studio dei meccanismi alla base della stimolazione corticale. A tal fine, abbiamo testato in parallelo due approcci:

- A) Stimolazione elettrica transcranica con correnti dirette (tDCS), molto traslazionale (ovvero che si può applicare anche su pazienti, non è invasiva né dolorosa);
- B) Stimolazione optogenetica, non adattabile all'uomo, ma consente di investigare i meccanismi neuronali in maniera più dettagliata. Questo approccio prevede di modificare geneticamente i

neuroni in modo da renderne l'attività sensibile alla luce.

I risultati mostrano che un singolo trattamento con tDCS è efficace nel modulare l'attivazione corticale in seguito allo stimolo dei baffi (ovvero la risposta sensoriale) nel modello animale di PMS. La variabilità fra animali nella risposta al trattamento richiede tuttavia ulteriori approfondimenti, al fine di ottimizzare la terapia per ogni singolo soggetto.

In esperimenti paralleli con stimolazione optogenetica in animali di controllo, abbiamo ottenuto una riduzione della risposta sensoriale. Non abbiamo testato gli animali mutati per il gene SHANK3 perché la messa a punto di questa innovativa tecnica è stata piuttosto laboriosa e non c'è stato il tempo.

In conclusione, i risultati della stimolazione corticale con tDCS sul modello animale di PMS sono promettenti e meritano ulteriori approfondimenti. Una volta consolidati questi risultati preliminari, la collaborazione con il Prof. Persico potrebbe portare in futuro all'applicazione della tecnica di stimolazione corticale con tDCS sui pazienti PMS.

Settembre 2024

