

# NUOVE PROSPETTIVE PER IL RIPRISTINO DELLO SVILUPPO CEREBRALE NELLA SINDROME DI DOWN

## GRUPPO DI RICERCA

*Coordinamento*



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

## *Università Partner*



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
**FEDERICO II**



*Progetto realizzato con il contributo di  
Assicurazioni Generali*

### ABSTRACT

La sindrome di Down (SD) è una condizione genetica (incidenza: 1 su 800/1000) causata dalla triplicazione del cromosoma umano 21. La conseguenza di questa alterazione cromosomica è una forma di disabilità caratterizzata da un variabile grado di ritardo nello sviluppo mentale, fisico e motorio.

In un recente studio, il gruppo dell'Università di Bologna, coordinato dalla Professoressa Renata Bartesaghi, ha avuto l'idea di sfruttare il periodo embrionale e immediatamente postnatale per cercare di correggere fin dall'inizio il difetto di neurogenesi che caratterizza la SD.

Attraverso test clinici e di laboratorio, il progetto cercherà di dimostrare la validità di questa tesi sui piccoli pazienti pediatrici.

Il progetto di ricerca internazionale vede la collaborazione di diversi gruppi di ricerca:

- 1) Gruppo coordinato dalla Professoressa Renata Bartesaghi dell'Alma Mater Studiorum – Università di Bologna;
- 2) Gruppo coordinato dalla Professoressa Mariagrazia Grilli dell'Università del Piemonte Orientale;
- 3) Gruppo coordinato dal Professor Pietro Strisciuglio e dalle Professoresse Carmela Bravaccio e Iris Scala della Università Federico II di Napoli;
- 4) Gruppo coordinato dalla Professoressa Marie-Claude Potier dell'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière di Parigi;
- 5) Gruppo coordinato dalla Professoressa Carmen Martinez Cué dell'Università di Cantabria, a Santander, Spagna.

Il progetto, iniziato a Marzo 2015 e della durata di tre anni, è reso possibile grazie al finanziamento di 1,5 milioni di Euro da parte della Fondazione Assicurazioni Generali.

## IL PROGETTO

### PERCHE' E' IMPORTANTE QUESTO PROGETTO

**La disabilità cognitiva nei pazienti affetti da Sindrome di Down può essere prevenuta?**

La sindrome di Down (SD) è una condizione genetica (incidenza: *1 su 800/1000*) causata dalla triplicazione del cromosoma umano 21.

**La disabilità cognitiva** è il segno distintivo inevitabile e l'aspetto più invalidante della Sindrome di Down. La disabilità cognitiva è dovuta ad una grave riduzione del processo di neurogenesi (generazione delle cellule nervose) con conseguente ipotrofia cerebrale. Tale difetto inizia durante il periodo embrionale, una finestra temporale critica durante la quale si forma la maggior parte dei neuroni che popolano il cervello.

Allo stato attuale, non esistono terapie per la cura di questa disabilità: il progetto proposto ha l'obiettivo di identificare terapie che siano in grado **di ripristinare lo sviluppo del cervello e le performance cognitive nella SD.**

### L'IDEA

In un recente studio il gruppo dell'Università di Bologna coordinato dalla Professoressa Renata Bartesaghi, ha avuto l'idea di sfruttare il periodo embrionale e immediatamente postnatale per cercare di correggere fin dall'inizio il difetto di neurogenesi che caratterizza la SD.

E' stato utilizzato a tale scopo un modello consolidato di SD, che presenta molte analogie con la condizione umana. Sfruttando il modello trisomico, il gruppo dell'Alma Mater ha scoperto che una farmacoterapia prenatale o immediatamente postnatale con **Fluoxetina**, un antidepressivo di largo uso, ripristina pienamente la neurogenesi e le performance cognitive. Questa scoperta ha suscitato grande interesse nella comunità scientifica in quanto fornisce **la prima dimostrazione che i difetti cerebrali dovuti alla condizione trisomica sono reversibili.**

In considerazione dell'andamento temporale dello sviluppo cerebrale si può sperare di ripristinare lo sviluppo del cervello nella SD con **terapie precoci.** Terapie effettuate in età adulta potrebbero migliorare il cervello, ma in misura molto limitata.

### IL GRUPPO DI LAVORO

Il progetto, ha carattere internazionale e verrà condotto da gruppi di ricerca che operano nelle seguenti sedi:

- Gruppo coordinato dalla Professoressa Renata Bartesaghi, Università di Bologna, Bologna, Italia;
- Gruppo coordinato dalla Professoressa Mariagrazia Grilli, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia;
- Gruppo coordinato dal Professor Pietro Strisciuglio, e dalle Professoresse Carmela Bravaccio e Iris Scala, Università Federico II, Napoli, Italia;
- Gruppo coordinato dalla Professoressa Marie-Claude Potier, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Parigi, Francia;
- Gruppo coordinato dalla Professoressa Carmen Martinez Cué, Università di Cantabria, Santander, Spagna.

La qualificazione scientifica dei partecipanti e il coinvolgimento di scienziati con esperienza consolidata nel campo delle neuroscienze e della SD, sono uno dei punti di forza del progetto.

### GLI OBIETTIVI

Gli obiettivi della ricerca sono duplici:

#### **1. Stabilire se la Fluoxetina è efficace nei bambini affetti da SD**

La Fluoxetina è un antidepressivo prescrivibile ad adulti e perfino a bambini. Non sappiamo tuttavia se tale farmaco, così efficace nel modello, sia altrettanto efficace nei bambini con SD. Solo trials clinici potranno rivelarne l'efficacia sui pazienti pediatrici.

#### **Attività previste:**

Una volta ottenuta la risposta positiva dal comitato etico, verrà attuato uno studio pilota presso l'Università Federico II di Napoli, in bambini con SD di età compresa fra 5 e 10 anni. Sebbene il processo di neurogenesi sia terminato, questo è un periodo critico per la maturazione neuronale e la formazione delle connessioni sinaptiche neuronali. Al fine di stabilire l'efficacia del trattamento sullo sviluppo cerebrale verranno messi a confronto bambini trattati con fluoxetina e bambini dello stesso gruppo di età trattati con placebo.

### 2. Scoprire farmaci alternativi alla fluoxetina ugualmente efficaci

---

Dal momento che è ora noto come sia possibile agire farmacologicamente sullo sviluppo cerebrale nella SD, è cruciale identificare altre molecole che possano favorire la neurogenesi. L'identificazione di una serie di farmaci in grado di correggere le alterazioni dello sviluppo cerebrale, permetterà di poter scegliere il farmaco più efficace e sicuro come terapia per la disabilità cognitiva nei bambini con SD.

#### Attività previste:

1. Verificare se farmaci in grado di potenziare la neurogenesi cerebrale sono in grado di migliorare/ripristinare la neurogenesi nel modello trisomico;
2. Eseguire lo screening in vitro di una libreria di farmaci approvati, al fine di identificare quelli che sono in grado di aumentare la neurogenesi. I farmaci più promettenti verranno poi testati nel modello trisomico, come possibili e nuovi stimolatori della neurogenesi nella SD.

#### IL RISULTATI ATTESI

Dimostrare che la **disabilità cognitiva nella SD possa essere prevenuta farmacologicamente.**

In Europa esistono più di 500.000 pazienti con SD e più di 5 milioni nel mondo, che possono avere difficoltà a svolgere una vita autonoma. La dimostrazione che la disabilità cognitiva può essere prevenuta con un intervento farmacologico precoce appare di impatto cruciale in quanto:

1. potrà **portare a trials clinici** con i farmaci da noi identificati;
2. potrà fornire agli individui con SD una maggiore autonomia.

#### IL RUOLO DELLA FONDAZIONE ASSICURAZIONI GENERALI

Tutto questo non sarebbe stato possibile senza la generosità della Fondazione del gruppo Assicurazioni Generali che ha deciso di sostenere, con un contributo di **1,5 milioni di Euro** questo progetto.