



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**NEUROLOGIA E NEURODEGENERAZIONE DELLO SVILUPPO
NELLA SINDROME DI DOWN: CONOSCENZE ATTUALI NELL'UOMO**

**Developmental Neuropathology and Neurodegeneration of
Down Syndrome: Current Knowledge in Humans**

**Tesi di Laurea di: Roberta Carlini
Matricola: 1089395**

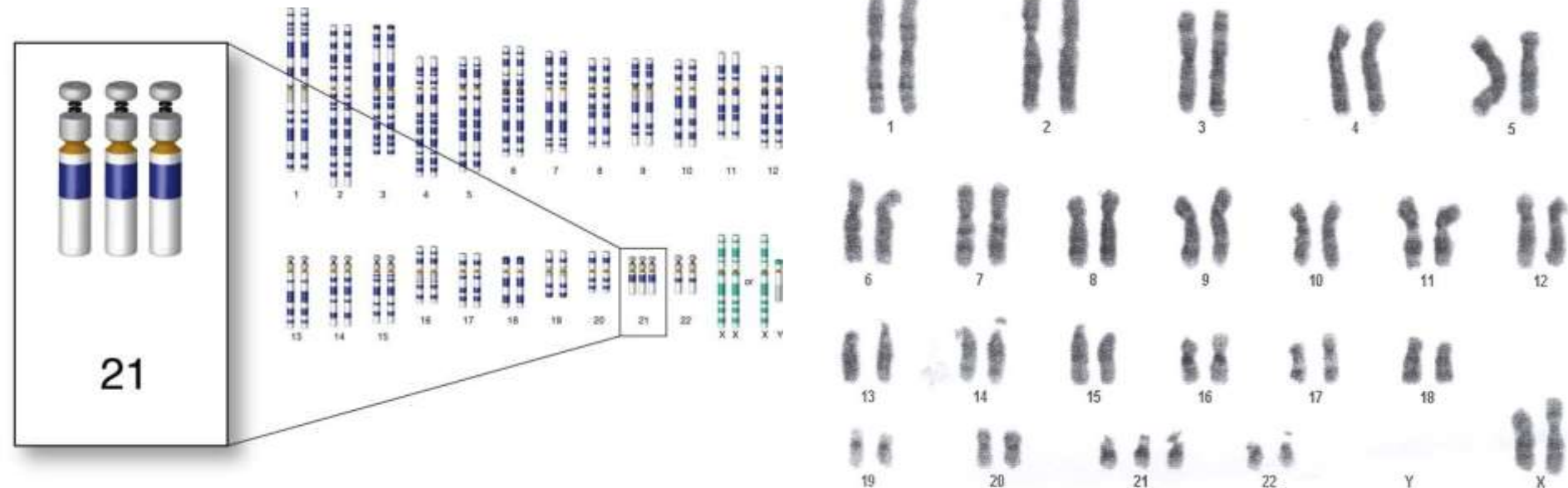
**Docente Referente Chiar.mo Prof.
Giorgia Gioacchini**

**Sessione Autunnale
Anno Accademico: 2021/2022**

LA SINDROME DI DOWN

La trisomia 21, meglio nota come Sindrome di Down (DS), è una malattia genetica causata dalla presenza di un cromosoma 21 (parziale o totale) sovrannumerario. Tale aneuploidia può essere causata da:

- Mancata disgiunzione della coppia 21 durante la meiosi I delle cellule germinali materne o paterne → Trisomia 21 libera completa
- Mancata disgiunzione mitotica della coppia 21 alle prime divisioni della cellula uovo fecondata → Trisomia 21 libera in mosaicismo
- Traslocazione robertsoniana (14q,21q) → Trisomia 21 da traslocazione



NEUROPATOLOGIA E NEURODEGENERAZIONE DELLO SVILUPPO

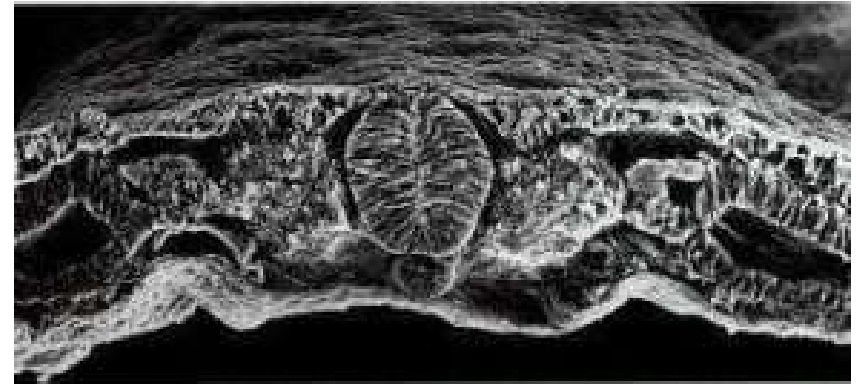
Manifestazioni cliniche a livello cerebrale caratteristiche negli individui affetti da trisomia 21:

- Spasmi infantili
- Crisi epilettiche
- Disabilità intellettuale (ID)
- Precoce esordio di demenza o del morbo di Alzheimer

Ciò è causato da cambiamenti a livello anatomico, cellulare e molecolare che si verificano dalle prime fasi dello sviluppo fino alla vita adulta.

Alterazioni a livello del cervello

Dal neuroectoderma inizia a modellarsi un solco neurale, che dopo la terza settimana di gestazione forma un tubo neurale, dal quale si sviluppa il cervello umano.



Gli emisferi cerebrali appaiono intorno alla fine della quinta settimana di gestazione. La corteccia cerebrale inizia a svilupparsi dalla sesta settimana di gestazione e conclude il suo sviluppo alla nascita. La neurogenesi corticale inizia dalla zona ventricolare ed i neuroni maturi si sviluppano dalla divisione dei neuroblasti primari. Completata la loro ultima divisione cellulare i neuroni migrano attraverso la glia radiale alla loro destinazione. Importante sono i processi di formazione delle sinapsi e di apoptosi neuronale, processi che si verificano per tutta la vita dell'individuo. La piattaforma cellulare del tubo neurale viene modificata per ospitare le diverse regioni cerebrali.

Anomalie cellulari: Numero inferiore di neuroni e interruzione nella mielinizzazione nella corteccia cerebrale e nella regione ippocampale.

- Produzione alterata di astrociti → neurogenesi difettosa e diminuzione del numero di neuroni
- Interruzione della produzione degli oligodendrociti → mielinizzazione ritardata
- Attività alterata dei macrofagi → impedimento della neurogenesi e dell'apoptosi
- Produzione alterata delle cellule della microglia
- Palizzata gliale interlaminare (IGP) con processo radiale ramificato più corto → formazione di placche beta amiloidi coinvolte nello sviluppo della demenza di tipo Alzheimer



Anomalie anatomiche:

- Riduzione del volume cerebrale → esordio precoce della demenza e ID
- Riduzione nel numero di solchi e giri nella corteccia cerebrale → superficie cerebrale liscia e generazione di deficit cognitivi e dello sviluppo
- Riduzione nell'ippocampo → interruzione della neurogenesi e della sinaptogenesi → deficit intellettivi

Alterazioni a livello del cervelletto

Il suo sviluppo inizia intorno alla sesta settimana di gestazione e gli emisferi cerebellari primitivi appaiono alla settima-nona settimana di gestazione. La piattaforma cellulare di base del tubo neurale subisce dei cambiamenti per ospitare la corteccia cerebellare che si sviluppa dalla comparsa di uno strato esterno granulare nella zona marginale.

Anomalie cellulari:

- Riduzione nel numero delle cellule granulari cerebellari nello strato granulare esterno ed interno → ipotrofia e disfunzione cerebellare → disregolazione del controllo motorio e sindrome affettiva cognitiva cerebellare (CCAS)



Anomalie anatomiche:

- Riduzione della materia bianca e della materia grigia → diminuzione del numero di neuroni → ritardo nel neurosviluppo e demenza
- Diminuzione della lunghezza delle fessure che dividono il cervelletto in 5 lobi → regioni cerebrali e lobi di dimensioni inferiori
- Ipoplasia del cervelletto → ipotonia e anomalie nella coordinazione motoria

Alterazioni a livello del tronco encefalico

Per poter sviluppare il tronco encefalico, il tubo neurale modifica la porzione anteriore e posteriore della zona ventricolare e della zona intermedia nella placca basale e nella placca alare. Ciò si verifica alla fine della quarta settimana di gestazione.

- Non ci sono studi in individui affetti da Sindrome di Down sullo sviluppo del tronco encefalico a livello cellulare.

Anomalie anatomiche:

- Riduzione volumetrica del tronco encefalico e delle parti che lo compongono → alterata connettività strutturale tra lo stesso e cervello e cervelletto → ritardo nel neurosviluppo

Alterazioni a livello dei ventricoli

I ventricoli cerebrali derivano dalla cavità del tubo neurale e sono deputati alla produzione del fluido cerebrospinale.

Anomalie cellulari:

- Deterioramento della neurogenesi → numero inferiore di cellule proliferanti nella zona ventricolare → difficoltà nella produzione di neuroni maturi e nella migrazione di questi alla neocorteccia

Anomalie anatomiche:

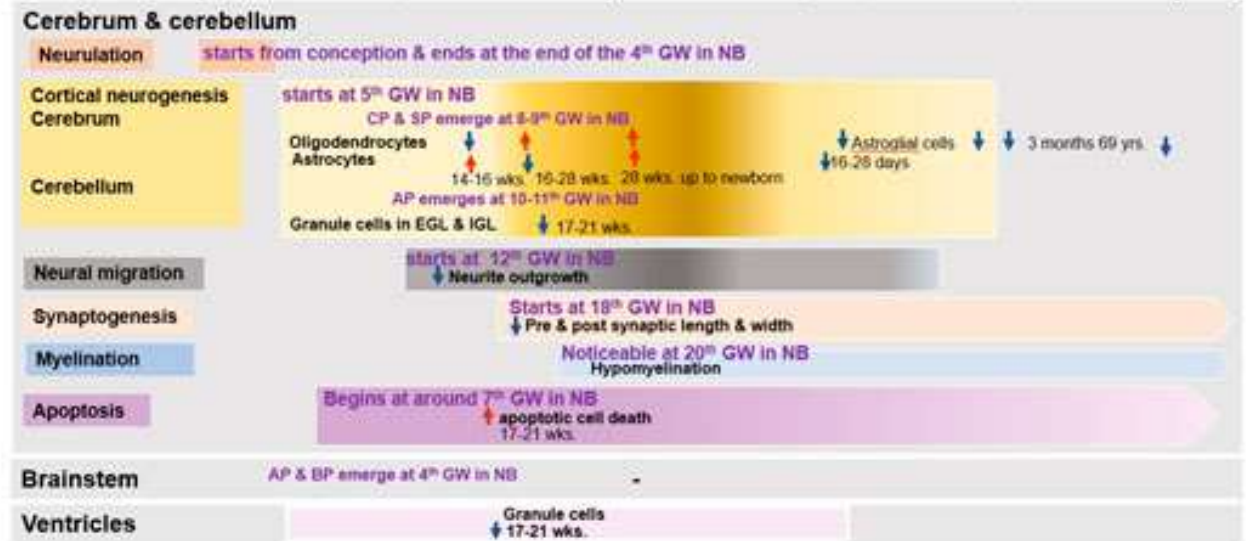
- Riduzione del volume della materia bianca, della materia grigia e del volume cerebrale → sviluppo anormale del plesso coroideo ed ipertrofia cerebrale ventricolare → anomala formazione del fluido cerebrospinale → interruzione dell'omeostasi dei fluidi interstiziali del cervello

Conception
1st trimester (1-12 weeks of gestation)
2nd trimester (13-27 weeks of gestation)
3rd trimester (28-40 weeks of gestation)
1-12 months
12mon-12 yrs.
13-20 yrs.
20-40 yrs.
50-70 yrs.
>80 yrs.



Cambiamenti anatomici in cervelli umani con Sindrome di Down

Conception
1st trimester (1-12 weeks of gestation)
2nd trimester (13-27 weeks of gestation)
3rd trimester (28-40 weeks of gestation)
1-12 months
12mon-12 yrs.
13-20 yrs.
20-40 yrs.
50-70 yrs.
>80 yrs.



Cambiamenti cellulari in cervelli umani con Sindrome di Down

Anomalie a livello molecolare

Geni del Chr21 correlati alla DS:

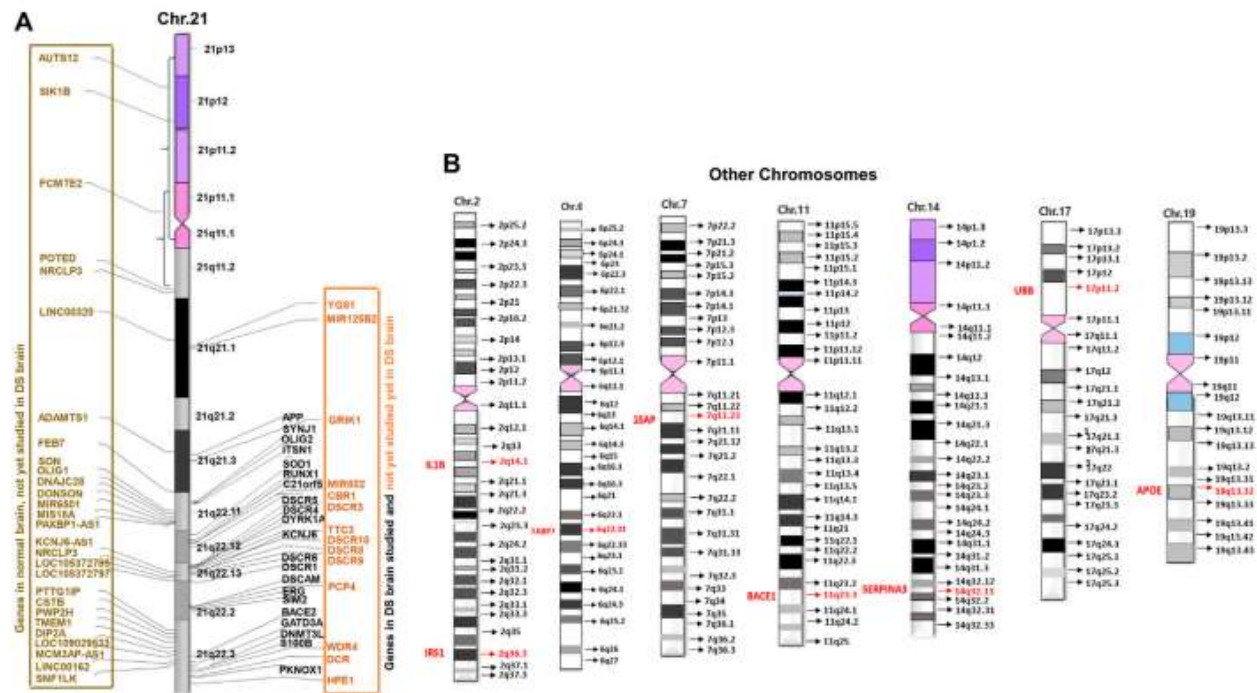
44 geni collegati alla DS → 35 legati a disturbi cerebrali + 9 legati ad altri disturbi tipici della DS

21 geni studiati in cervelli umani con DS → DYRK1, S100B, OLIG2, C21orf5/DOPEY2, DSCAM, SYNJ1, ITSN1, GATD3A, SOD1, ERG, APP, BACE2, DSCR1/RCAN1, DSCR5, RIPPLY3/DSCR6, SIM2, DNMT3L, PKNOX1, DSCR4, KNCJ6/GIKR2, RUNX1

Geni non-Chr21 correlati alla DS:

16 geni collegati alla DS, di cui 12 geni studiati in cervelli umani con DS → 8 legati a disturbi cerebrali + 2 legati a disturbi cardiaci + 2 per leucemia in DS

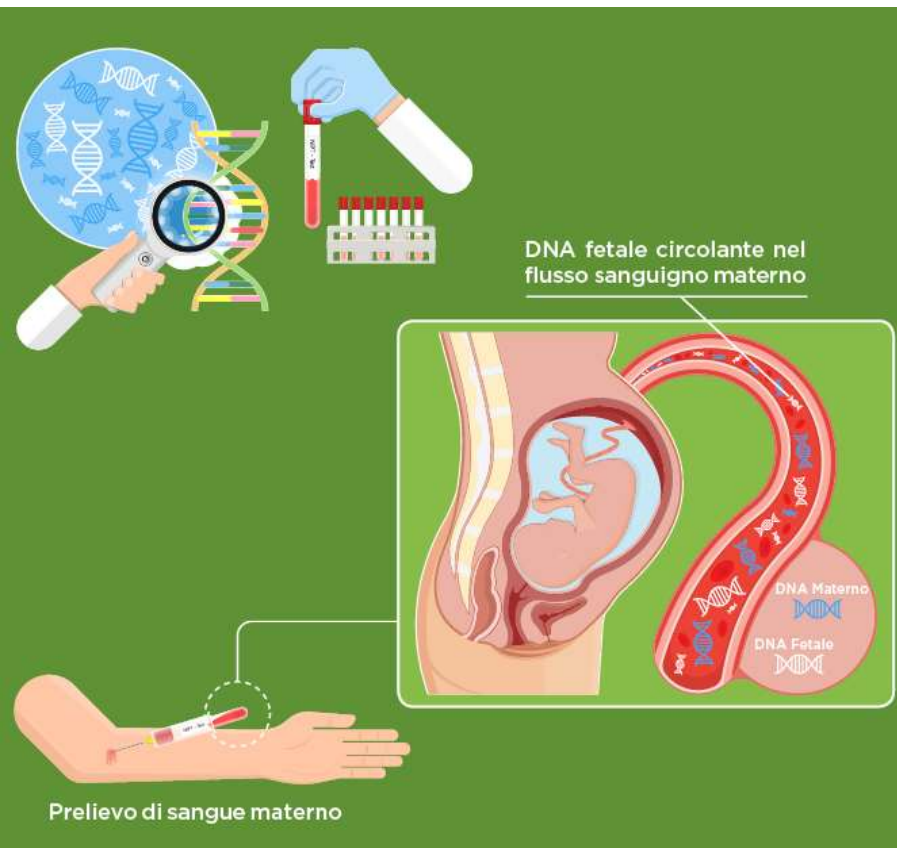
8 geni legati a disturbi cerebrali con DS → APOE, BACE1, FABP7, IL1B, GSAP, SERPINA3, UBB, IRS1



GENI	RUOLO NELLO SVILUPPO CEREBRALE	CONSEGUENZE DELL'IPERATTIVITA' DI QUESTI GENI
DYRK1A, DOPEY2, ITSN1, DSCAM	Proliferazione e differenziazione neuronale	Deficit di apprendimento e di memoria
OLIG2, SIM2, S100B, SOD1, DYRK1A, APP , GADT3A	Proliferazione assonale ed estensione dei neuriti	Deterioramento cognitivo
DOPEY2,SYNJ1,SIM2,DSCAM,DYRK 1A,ITSN1, OLIG2	Sinaptogenesi ed arborizzazione dendritica	Ritardo nello sviluppo
APP, BACE2, S100B, GATD3A, DOPEY2, DYRK1A, ITSN1, SYNJ1	Assogenesi, sintesi della proteina β amiloide (A β P), adesione neuronale e crescita dei neuriti	Demenza precaria e Alzheimer
APOE,DSCAM e S100B	Proliferazione assonale, redistribuzione dei lipidi e pattern dello sviluppo	Disfunzione cognitiva
IL1B, S100B	Proliferazione delle cellule astrogliali	Processi neurali anormalmente prominenti e tortuosi che causano ID
DYRK1A, DSCR5, PKNOX1, DSCR4, OLIG2, RIPPLY3, DOPEY2	Mantenimento della struttura della cromatina e regolazione della risposta allo stress	Ritardi nello sviluppo

Per concludere...

- Nel 95% dei casi la DS è dovuta dalla mancata disgiunzione meiotica prima del concepimento
- Il periodo embrionale (3-8 settimane di gestazione) è il momento cruciale nello sviluppo cerebrale
- Mancanza di test diagnostici sensibili per lo stadio embrionale
- NIPT (Non-Invasive Pregnancy Test) disponibile a 9-10 settimane di gestazione

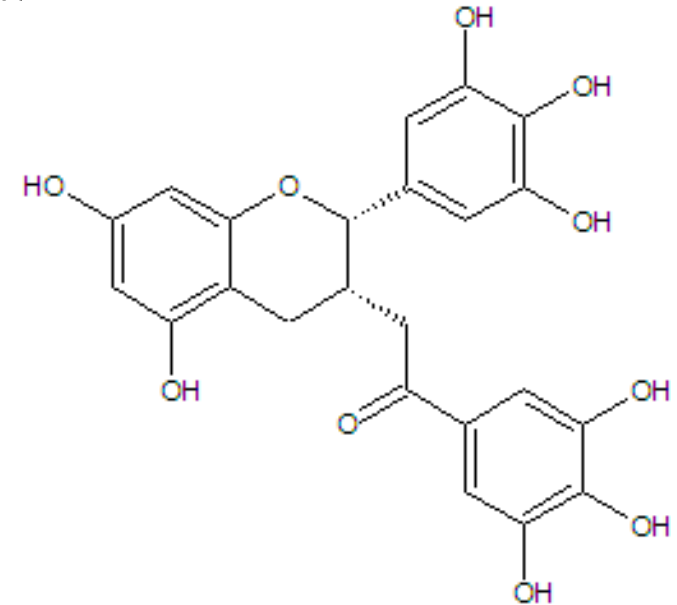


Modelli murini con DS rappresentano l'unico strumento per studiare i primi stadi dello sviluppo cerebrale.

Potenziali trattamenti e prospettive future

La terapia prenatale precoce può servire a migliorare gli esiti della neuropatogenesi della DS. Studi sul modello murino Ts65Dn hanno dimostrato che:

- Integrazione alimentare di colina e allattamento
→ migliore funzionamento cognitivo e regolazione delle emozioni
- Supplementazione di acido folico e multivitaminici
→ riduzione del rischio di autismo con disabilità intellettiva
- Epigallocatechina gallato (EGCG) e ALGERNON (Altered Generation of Neurons) → inibitori di DYRK1A → ripristino neurogenesi e aumento del volume cerebrale
- Terapia cromosomica basata sull'inattivazione della terza copia di Chr21 inserendovi XIST → riparazione dei difetti genetici che causano DS
- Ciclosporina A → ripristino della neurogenesi e della spinogenesi



Bibliografia

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.877711/full>
- <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0969996118303085?token=F78F1C04DF0C4E9367898E02A28CE664F24D2996E1D0AE56F810E9C045939E979F1C3B9936C556B832FE8EAD4D875845&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220929131103>
- <https://www.docgenerici.it/patologie/sindrome-di-down/#:~:text=Nella%20maggior%20parte%20dei%20casi,conseguentemente%20l'ovo cita%20fecondato%2C%20e>
- <https://www.chimica-online.it/biologia/traslocazione-robertsoniana.htm>
- <https://at21.it/chi-aiutiamo/la-sindrome-di-down/#:~:text=Pi%C3%B9%20raramente%20si%20riscontra%20la,divisioni%20della%20 cellula%20uovo%20fecondata>
- <https://www.tesionline.it/tesi/brano/modello-murino-ts65dn-per-lo-studio-della-sindrome-di-down/25924>
- <https://www.clinicathena.it/diagnosi-prenatale-nipt-un-test-non-invasivo-sicuro-facile-e-veloce/>
- <https://www.humanitas.it/enciclopedia/integratori-alimentari/epigallocatechina-gallato/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874550/>