



Oasi Research Institute – IRCCS, Troina, Italy

UOR di Neurofarmacologia e Farmacologia Traslazionale
(Resp. Prof Filippo Caraci – UNICT)



Ruolo del TGF- β 1 nel declino cognitivo associato alla Sindrome di Down

21 marzo 2024

Giornata Mondiale
della sindrome di Down

oltre
gli ste
reo
tipi

URBAN CENTER
Sala Convegni Urban Center Siracusa
Via Nino Bilo n.1
08:30 – 12:30
15:00 – 17:30

diritto di cura e progressi nella ricerca scientifica

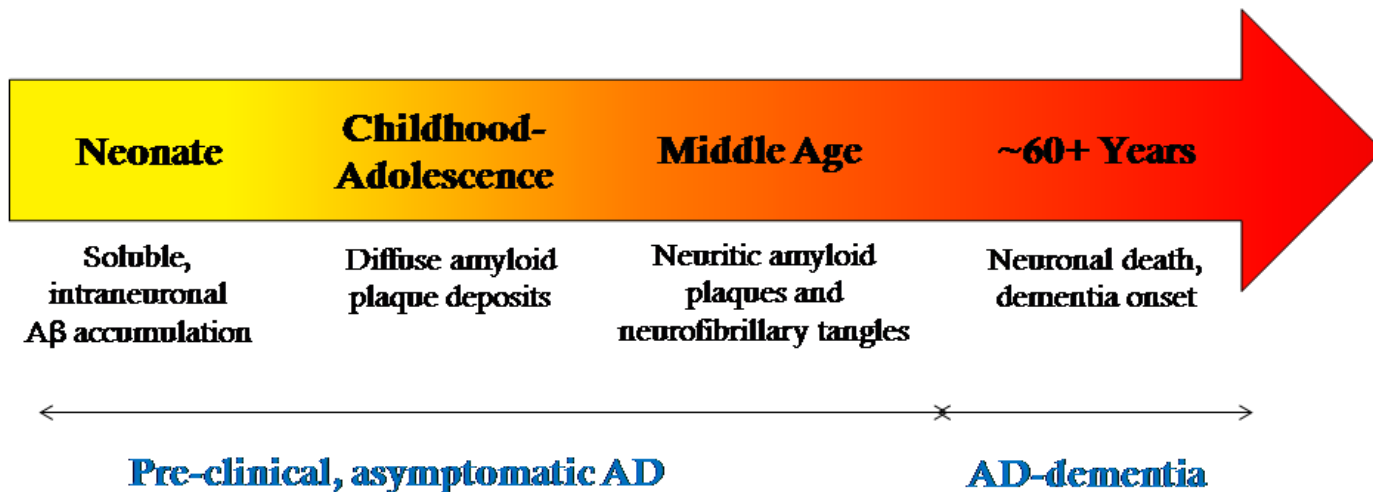
ets-aps
**ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PERSONE
DOWN**

**AIPD
SEZIONE
SIRACUSA**

Margherita Grasso

BASI NEUROBIOLOGICHE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER (AD) NELLA SINDROME DI DOWN

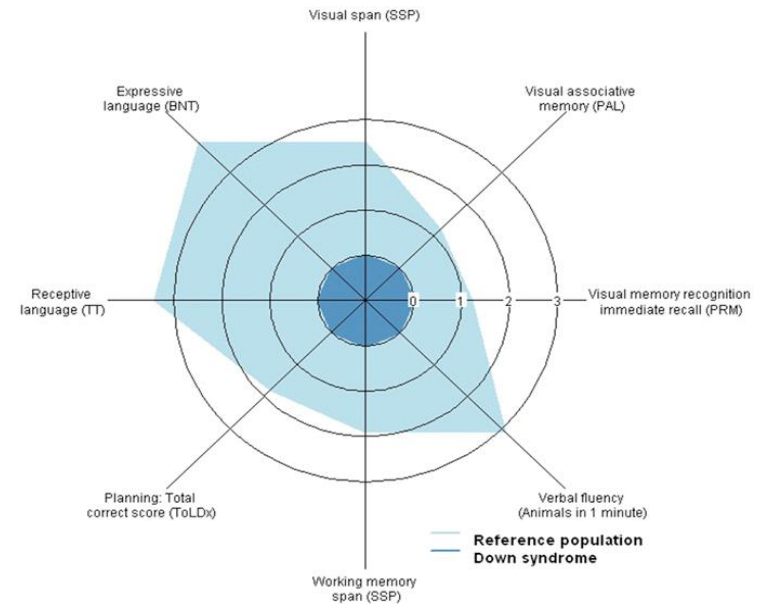
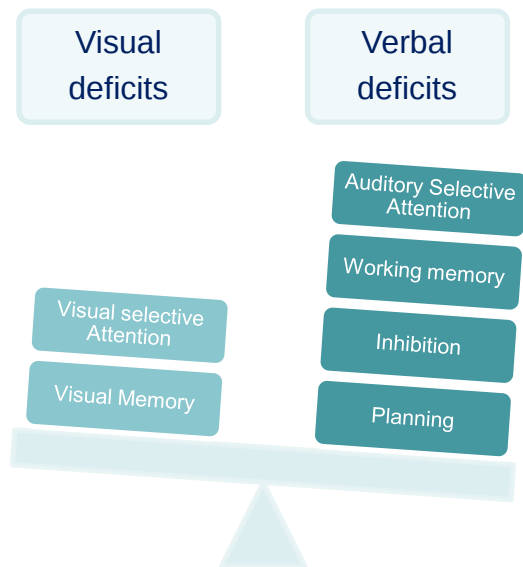
- ✓ L'overespressione dell' APP gene sul cromosoma 21 determina l'overproduzione del peptide A β innescando così la cascata amiloidea
- ✓ La deposizione di A β si verifica molto presto negli individui con DS ed aumenta in modo esponenziale dopo i 40 anni, sebbene non tutti i pazienti con DS sviluppano sintomi di demenza durante l'età adulta



(Supported by Wisniewski 1985; Teller 1996; Lemere 1996; Gyure 2001; Mori 2002)

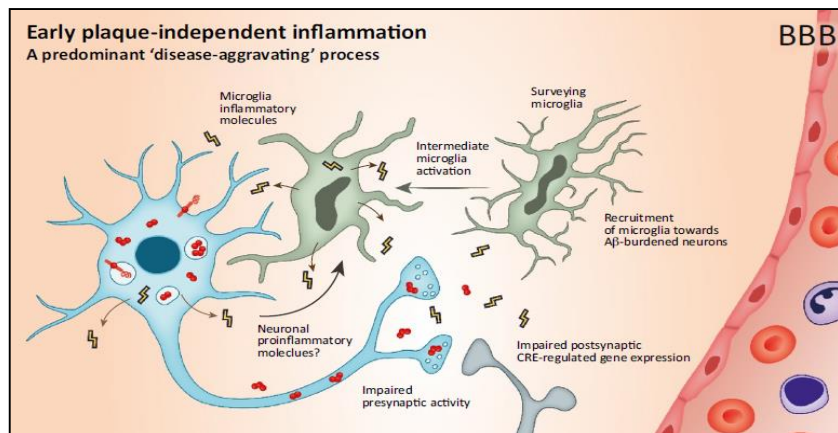
DEFICIT COGNITIVI NELLA SINDROME DI DOWN (DS): UN FENOTIPO COMPLESSO E VARIABILE

- ✓ Deficit cognitivi predominanti nella memoria verbale a breve termine e nella memoria esplicita a lungo termine
- ✓ Disfunzione della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive
- ✓ La memoria implicita a lungo termine, la memoria visuospatiale, la memoria a breve termine e l'apprendimento associativo sono generalmente preservati



RUOLO DELLA NEUROINFIAMMAZIONE

- ✓ La neuroinfiammazione è un segno patologico precoce della DS e dell'AD
- ✓ L'attivazione di astrociti e microglia così come la secrezione di citochine pro-infiammatorie (ad es. IL-1, IL-6 e TNF α) si osservano sia nel cervello che nel sangue delle persone con DS, indicando un "endofenotipo infiammatorio"
- ✓ Alti livelli plasmatici di TNF- α , IL-6 e IL-10 in soggetti DS con AD «asintomatico» e in soggetti DS+AD (Iulita et al., 2016)
- ✓ Gli aumentati livelli plasmatici di TNF- α sono correlati con il tasso di declino cognitivo a 12 e 24 mesi (Iulita et al., 2016).



Cuello AC. Trends Pharmacol Sci. 2017

**HHS Public Access**
Author manuscript
Neurobiol Aging. Author manuscript; available in PMC 2016 September 01.

Published in final edited form as:
Neurobiol Aging. 2015 September ; 36(9): 2468–2474. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.016.

Down syndrome individuals with Alzheimer's disease have a distinct neuroinflammatory phenotype compared to sporadic Alzheimer's disease

Donna M. Wilcock^{1,2,*}, Jennifer Hurban^{1,2}, Alex M. Helman^{1,3}, Tiffany L. Sudduth¹, Katie L. McCarty¹, Tina L. Beckett^{1,3}, Joshua C. Ferrell¹, M. Paul Murphy^{1,3}, Erin L. Abner^{1,4}, Frederick A. Schmitt^{1,5}, and Elizabeth Head^{1,6}

INDIVIDUAZIONE DI NUOVI BIOMARCATORI PREDITTIVI DEL DECLINO COGNITIVO NELLA DS

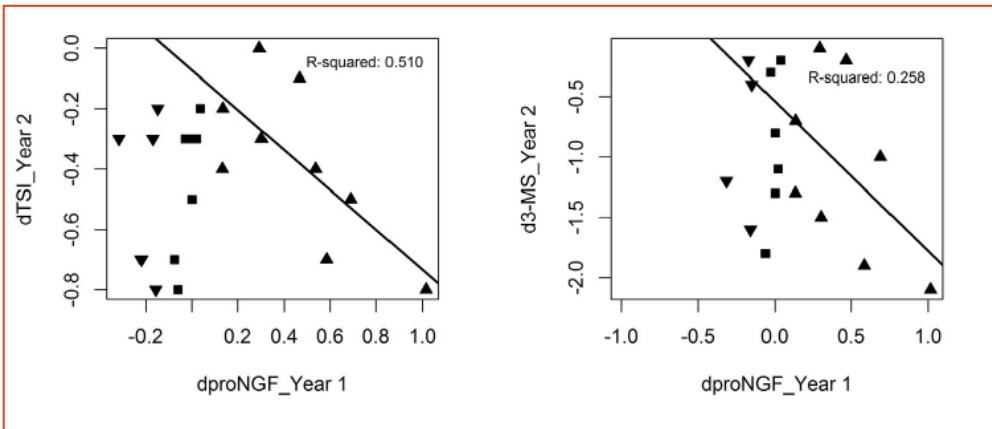
- ✓ La diagnosi di AD nelle persone con DS è complicata perché necessita di strumenti in grado di distinguere la disabilità intellettiva preesistente dal declino cognitivo correlato all'invecchiamento
- ✓ È di fondamentale importanza trovare nuovi approcci che valutino in modo completo lo stato di salute e la funzione cognitiva dei soggetti con DS, consentendo così di seguire la progressione dell'AD
- ✓ L'identificazione di marcatori biologici potrebbe diventare essenziale per predire il grado e/o la progressione del declino cognitivo nella DS



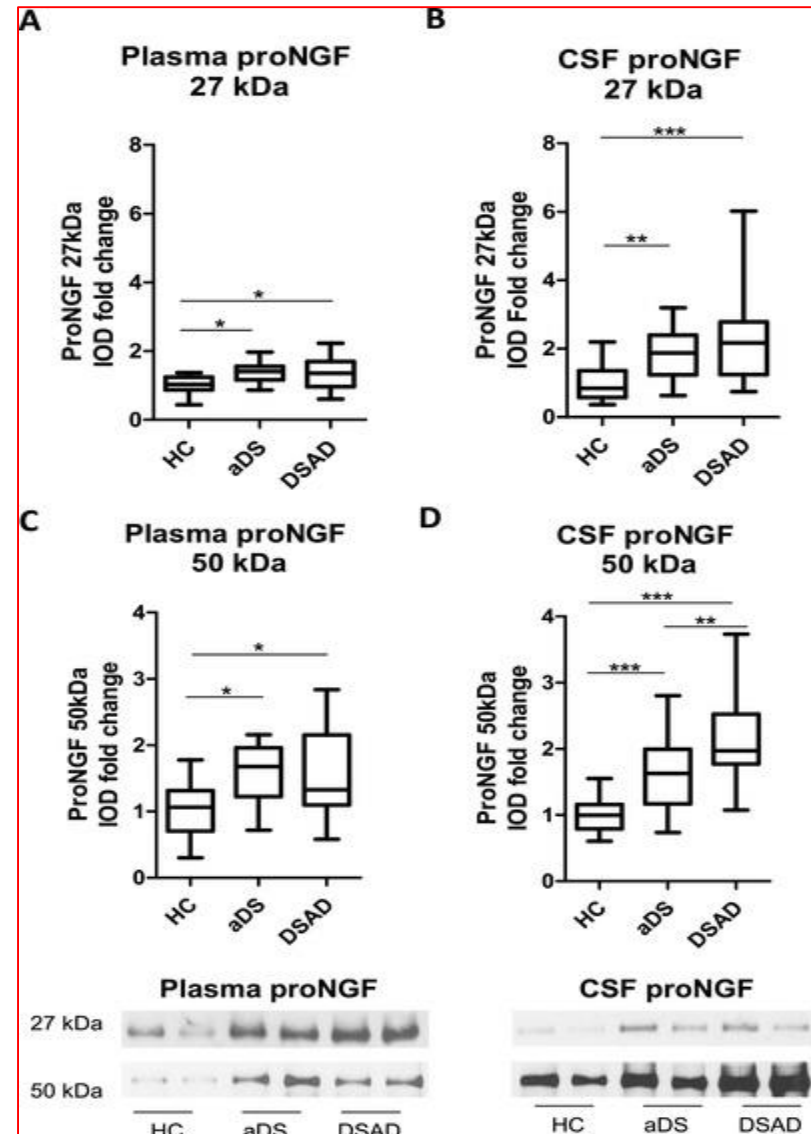
DEFINIZIONE DI «BIOMARCATORE»:

*indicatore di processi fisiologici,
patologici o di risposte biologiche
all'intervento terapeutico*

I BIOMARCATORI PLASMATICI RIFLETTONO I CAMBIAMENTI PRESENTI A LIVELLO DEL SNC



Aumento dei livelli plasmatici di proNGF correlato al declino cognitivo (Iulita, Caraci et al, 2016).



Aumento dei livelli di proNGF nel plasma e nel CSF in individui con DS con o senza AD (Pentz et al, 2021).



Full length article

Searching for new pharmacological targets for the treatment of Alzheimer's disease in Down syndrome



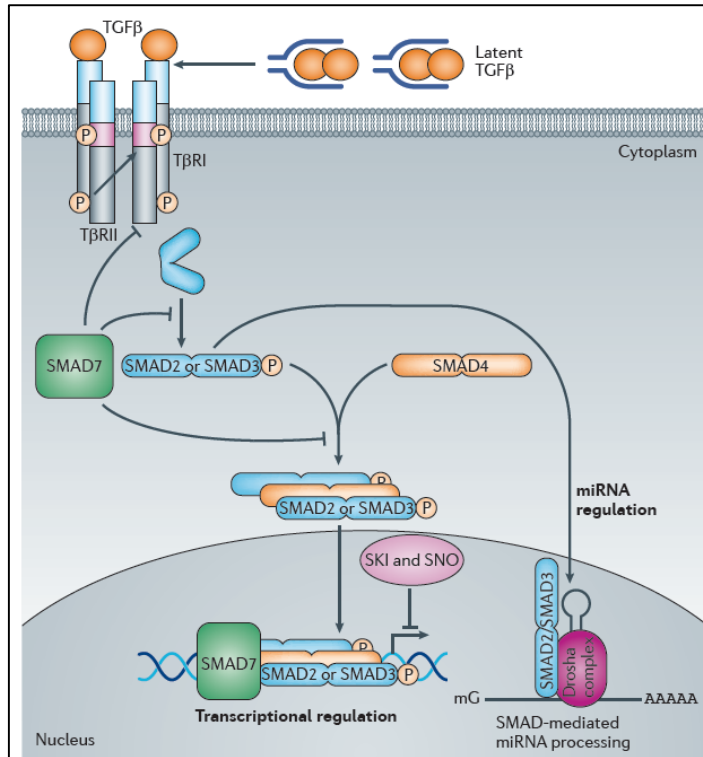
Filippo Caraci^{a,b}, M. Florencia Iulita^c, Rowan Pentz^d, Lisi Flores Aguilar^e, Chiara Orciani^d, Concetta Barone^b, Corrado Romano^b, Filippo Drago^a, A. Claudio Cuello^{d,e,f,*}

Una maggiore comprensione della fisiopatologia dell'AD nella DS è un passo essenziale per:

- a) identificare nuovi marker biologici
- b) validare nuovi target farmacologici

L'IDENTIFICAZIONE DI NUOVI BIOMARCATORI POTREBBE AVERE UN IMPATTO CLINICO SIGNIFICATIVO PER LA GESTIONE DELL'AD NEI SOGGETTI CON DS.

RUOLO DEL TGF- β 1 COME NUOVO TARGET PER L'AD NELLA DS



Smad-dependent
signaling

Smad-independent
signaling



p-CREB

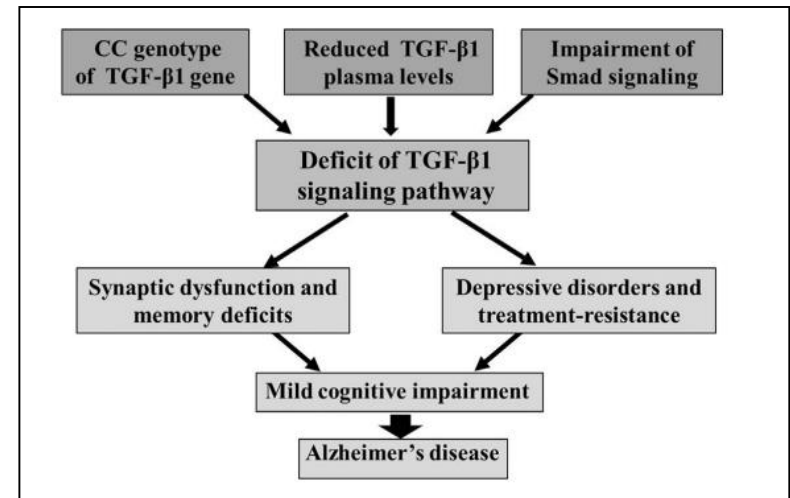


Long-term potentiation
(LTP)

A key role for TGF- β 1 in
hippocampal synaptic plasticity
and memory

Filippo Caraci^{1,2,*}, Walter Gulisano^{3,*}, Chiara A. Guida³, Agata A. R. Impellizzeri⁴,
Filippo Drago⁴, Daniela Puzzo³ & Agostino Palmeri³

DEFICIT DEL SIGNALING DEL TGF- β 1 NELL'AD



NUOVO MODELLO EX-VIVO PER LA VALIDAZIONE DI NUOVI TARGET FARMACOLOGICI

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2014, Article ID 169203, 14 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/169203>

Review Article

Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Laboratory to Study Dementia in the Elderly

Beatrice Arosio,^{1,2} Claudio D'Addario,^{3,4} Cristina Gussago,² Martina Casati,¹ Enzo Tedone,² Evelyn Ferri,² Paola Nicolini,¹ Paolo D. Rossi,¹ Mauro Maccarrone,^{5,6} and Daniela Mari^{1,2}



antioxidants



Article

Proteomics Study of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Down Syndrome Children

Chiara Lanzillotta ^{1,†}, Viviana Greco ^{2,3,†} , Diletta Valentini ⁴, Alberto Villani ⁴ ,
Valentina Folgiero ⁵, Matteo Caforio ^{1,5}, Franco Locatelli ^{5,6}, Sara Pagnotta ¹, Eugenio Barone ¹ ,
Andrea Urbani ^{2,3}, Fabio Di Domenico ¹ and Marzia Perluigi ^{1,*}

Received: 29 September 2020; Accepted: 9 November 2020; Published: 11 November 2020

- ✓ Le PBMCs rappresentano un modello periferico utile per l'identificazione di nuovi biomarcatori (Esteras et al., 2016)
- ✓ Le PBMCs possono essere un modello ex vivo utile per distinguere l'AD dalle altre forme di demenza e monitorare la progressione della malattia (Arosio et al., 2014).

STUDIO OSSERVAZIONALE CON L'OBIETTIVO DI IDENTIFICARE NUOVI BIOMARCATORI E NUOVI TARGET FARMACOLOGICI PREDITTIVI DI DEMENZA



GR-2019 (P.I. project Maria Giulia Bacalini, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche - Bologna, UO2 Margheria Grasso, Oasi Maria SS - Troina, UO3 Fabio Ciccarone, IRCCS San Raffaele - Roma)

Down-Dementia Project (Prof. Filippo Caraci, UniCT, Oasi Maria SS, Prof. Claudio Cuello, McGill University, Canada)

OBIETTIVI

Il presente studio osservazionale si pone come obiettivo di:

- Identificare nuovi biomarcatori che consentano una diagnosi precoce del declino cognitivo nei soggetti con DS
- Identificare nuovi target farmacologici
- Sviluppare nuovi approcci terapeutici

in modo da valutare in maniera più approfondita le funzioni cognitive e seguire la progressione dell'AD nei soggetti con DS.



CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE E CLINICHE

- ✓ Secondo la ICD-10, il grado di disabilità intellettiva è stato classificato in: lieve/moderato (QI 35–70) e grave/profondo (QI<35)
- ✓ Il funzionamento cognitivo globale è stato valutato tramite il Test of Severe Impairment (TSI), il tasso di declino cognitivo tramite la scala di demenza per la Sindrome di Down (DSDS)

	HC (19-35 years)	YOUNG ADULT DS (19-35 years)	HC (35-60 years)	OLDER ADULT DS (35-60 years)	OLDER ADULT DS- AD (35-60 years)
Number of cases	22	26	22	14	9
Age (± SEM) T0	27,9 ± 0,9	28,5 ± 0,8	45,5 ± 1,7	43,9 ± 1,7	45,9 ± 3,2
Gender	12 M – 10 F	13 M – 13 F	10 M – 12 F	8 M – 6 F	4 M – 5 F
I.Q. T0 (mean)	N/A	44	N/A	42	41
TSI T0 (mean ± SEM)	N/A	20,3± 0,8	N/A	17,7 ± 1,3	11,1 ± 3,1 *#

Table 1. *p<0.05 vs older adult individuals with DS (35-60 years), #p<0.01 vs young adult individuals with DS (19-35 years)

	I.Q. TOT	I.Q. DS YOUNG (19-35 years)	I.Q. DS OLDER (35-60 years)
(Mean ± SEM)	42,9 (± 0,5)	43,7 (± 0,7)	41,7 (± 0,4)
	TSI TOT (T0)	TSI DS YOUNG (19-35 years)	TSI DS OLDER (35-60 years)
(Mean ± SEM)	17,9 (± 0,9)	20,3 (± 0,8)	15,1 (± 1,5) *

Table 2. *p<0.05 vs DS YOUNG

DEFICIT DEI LIVELLI PLASMATICI DI TGF- β 1

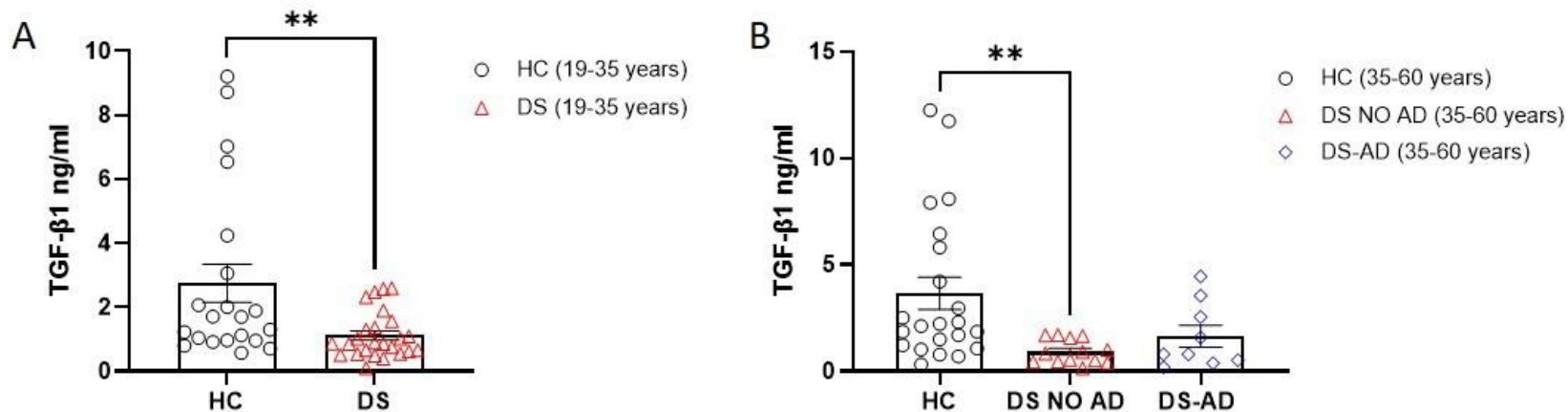


FIGURA 1. Deficit delle concentrazioni plasmatiche di TGF- β 1 in soggetti con DS.

A) t-test unpaired, Non-parametric test, Mann-Whitney test, ** $p < 0.01$ vs. HC (19-35 years)

B) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, ** $p < 0.01$ vs. HC (35-60 years)

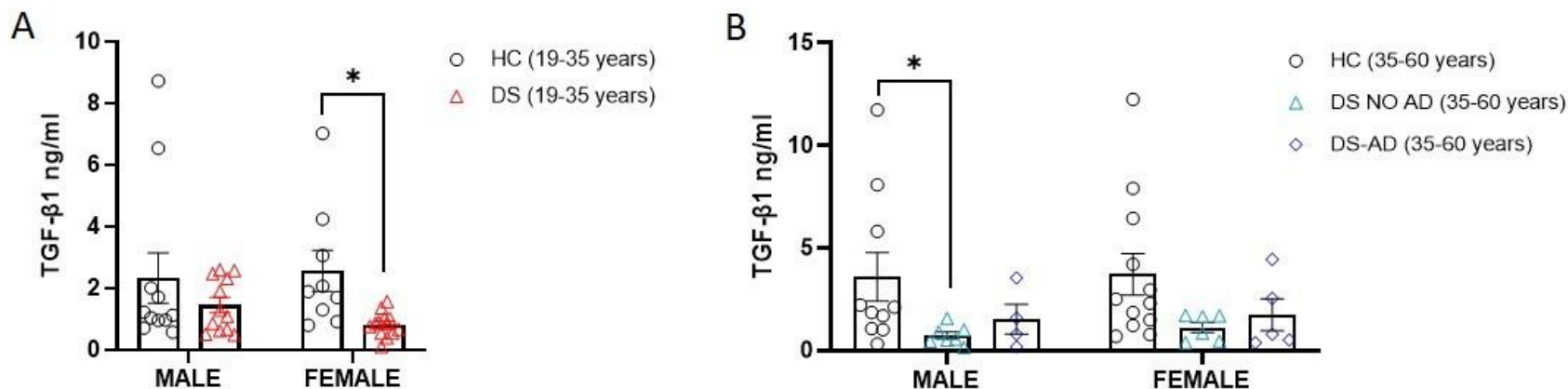


FIGURA 2. Concentrazioni plasmatiche di TGF- β 1 a T0 in base al sesso.

A) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, * $p < 0.05$ vs. HC female (19-35 years)

B) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, * $p < 0.05$ vs. HC male (35-60 years)

BASSI LIVELLI DI TGF- β 1 ASSOCIATI AD UN AUMENTO DEL TASSO DI DECLINO COGNITIVO

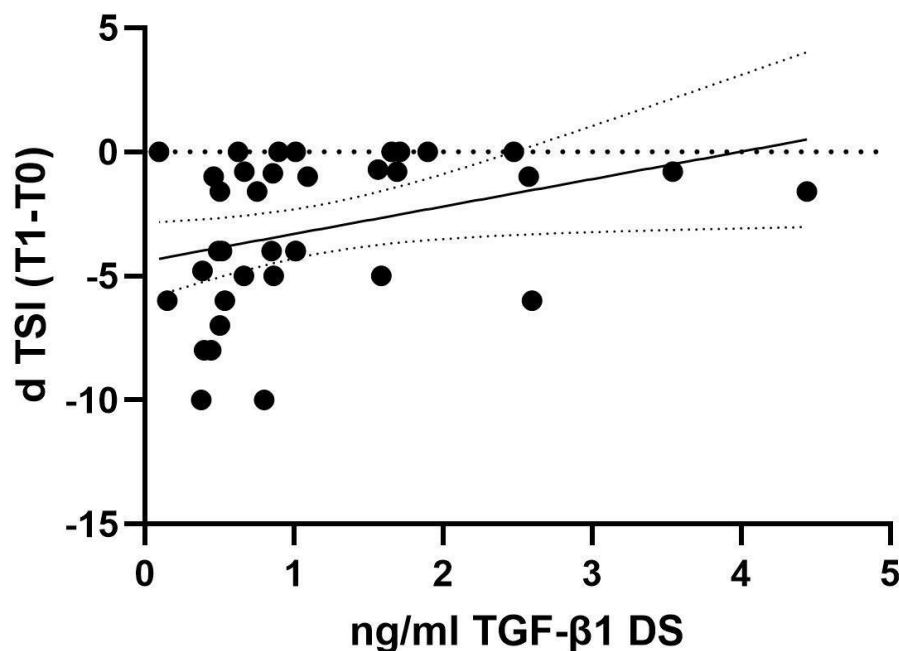


FIGURA 3. Correlazione tra la concentrazione plasmatica di TGF- β 1 a T0 e il tasso di declino cognitivo calcolato per ciascun individuo come dTSI (T1 TSI – T0 TSI / 12 mesi) in individui con DS (n=36). Simple Linear regression, Spearman r 0.4427, ** p < 0.01.

AUMENTATI LIVELLI PLASMATICI DI TNF- α IN DS

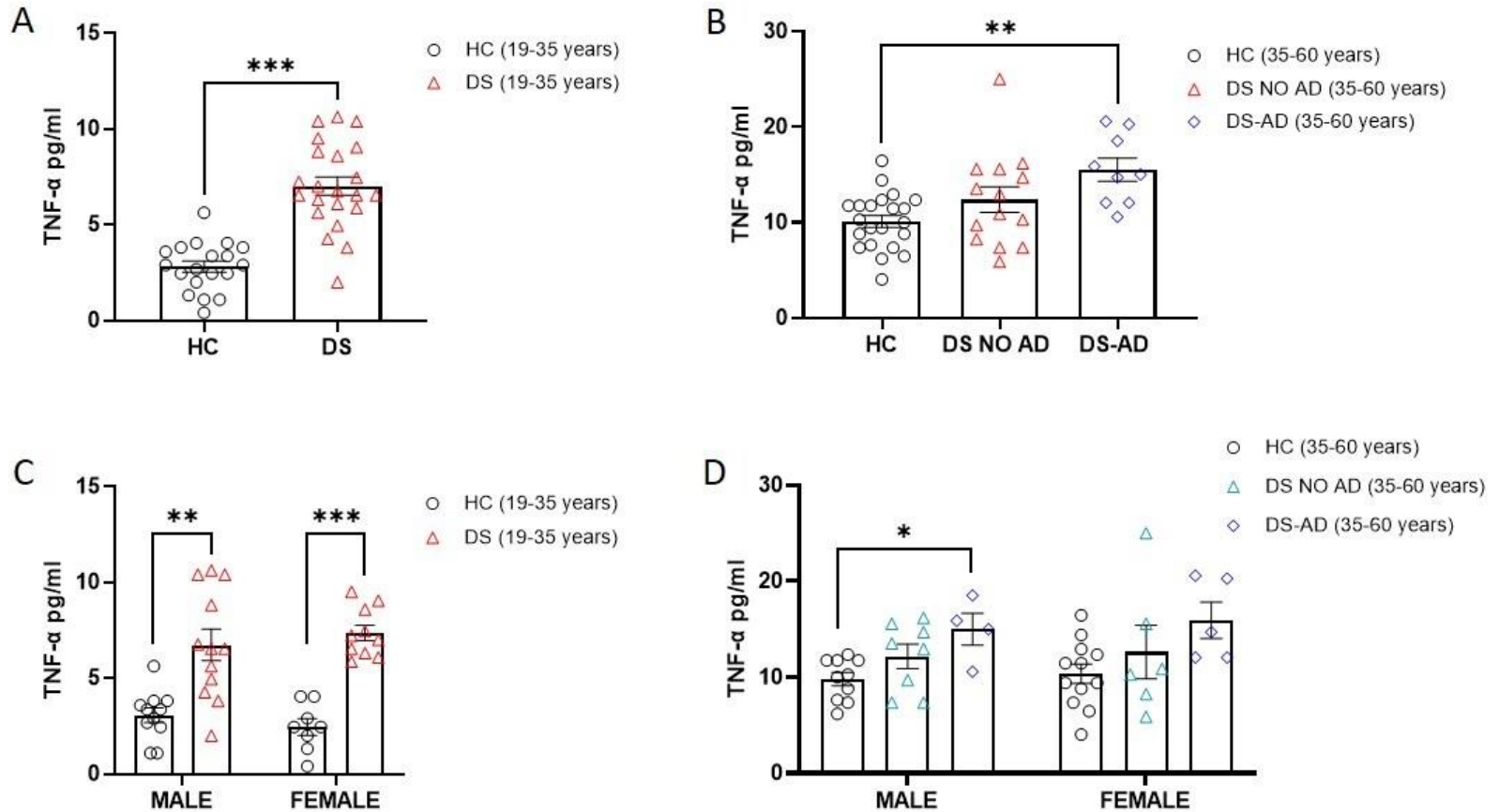


FIGURA 4. Concentrazioni plasmatiche di TNF- α a T0 in individui con DS.

A) t-test Unpaired, Non-parametric test, Mann-Whitney test, ***p<0.001 vs. HC (19-35 years)

B) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, **p<0.01 vs. HC (35-60 years)

C) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, **p<0.01 vs. HC male (19-35 years), ***p<0.001 vs. HC female (19-35 years)

D) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, **p<0.01 vs. HC male (35-60 years)

IL DEFICIT DI TGF- β 1 CORRELATO ALLE ALTE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI TNF- α

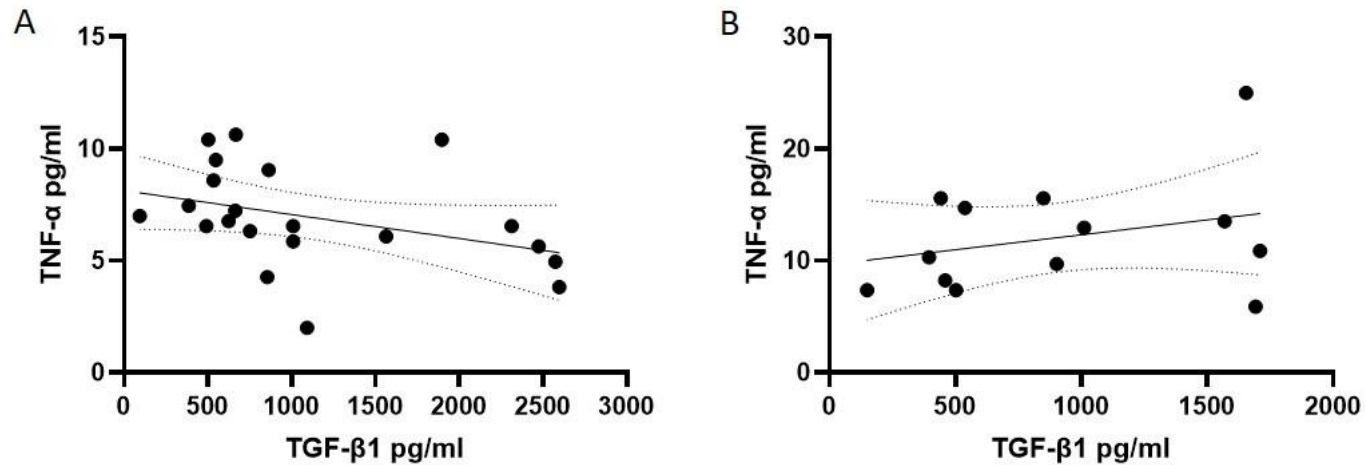


FIGURA 5. Concentrazioni plasmatiche di TGF- β 1 correlate alle concentrazioni plasmatiche di TNF- α in individui giovani adulti con DS.

A) young adult DS individuals (19-35 years, n=21); Simple Linear regression, Spearman r -0.5576, ** p <0.01

B) older adult DS (35-60 years, n=13); Simple Linear regression, Spearman r 0.1598, p =0.59

SIGNIFICATIVA RIDUZIONE DEL RATIO TGF- β 1/TNF- α IN SOGGETTI CON DS

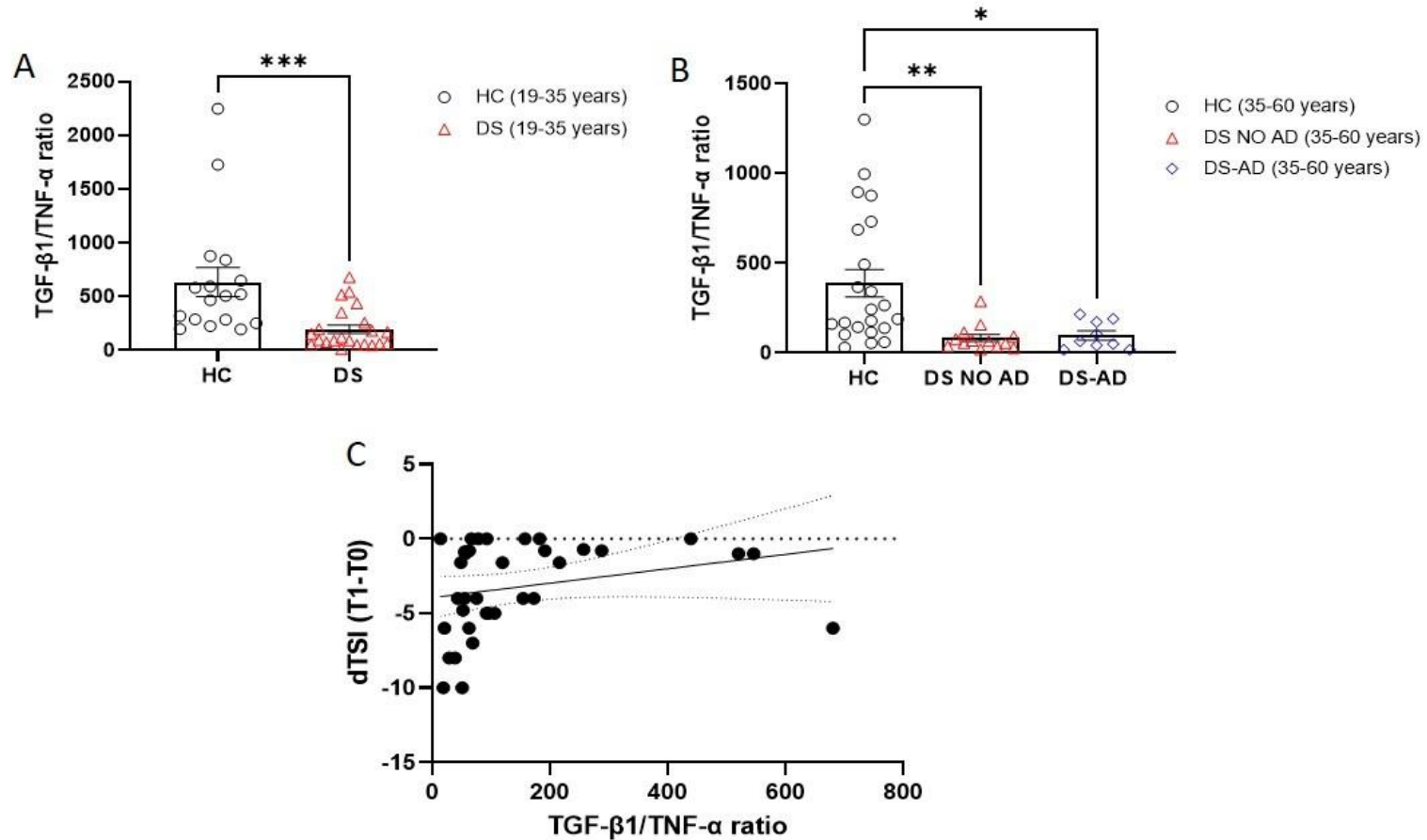


FIGURA 6. TGF- β 1/TNF- α ratio in soggetti con DS.

A) t-test Unpaired, Non-parametric test, Mann Whitney test, *** $p < 0.001$ vs. HC (19-35 years)

B) One-way ANOVA, Non parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, ** $p < 0.01$ DS NO AD (35-60 years) vs. HC (35-60 years),

* $p < 0.05$ DS-AD (35-60 years) vs. HC (35-60 years)

C) Simple Linear regression, Spearman r 0.3930, * $p < 0.05$.

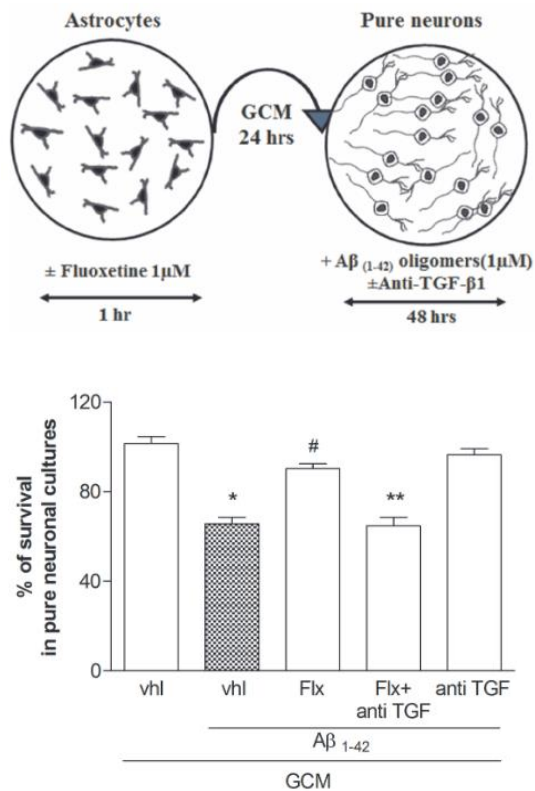
ANTIDEPRESSIVI DI SECONDA GENERAZIONE RIDUCONO IL RISCHIO DI SVILUPPARE AD

Fluoxetine Prevents $A\beta_{1-42}$ -Induced Toxicity via a Paracrine Signaling Mediated by Transforming-Growth-Factor- $\beta 1$

Filippo Caraci^{1,2*}, Fabio Tascedda³, Sara Merlo⁴, Cristina Benatti³, Simona F. Spampinato⁴, Antonio Munafo¹, Gian Marco Leggio⁴, Ferdinando Nicoletti^{5,6}, Nicoletta Brunello², Filippo Drago⁴, Maria Angela Sortino⁴ and Agata Copani^{1,7}

frontiers
in Pharmacology

ORIGINAL RESEARCH
published: 25 October 2016
doi: 10.3389/fphar.2016.00389

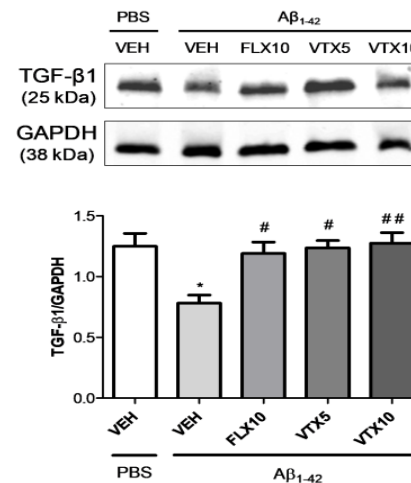
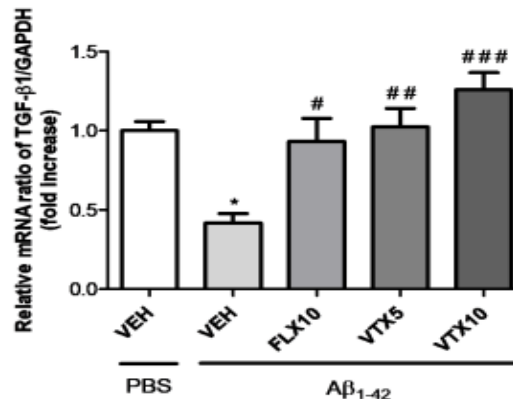


Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by $A\beta_{1-42}$ Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming Growth Factor- $\beta 1$

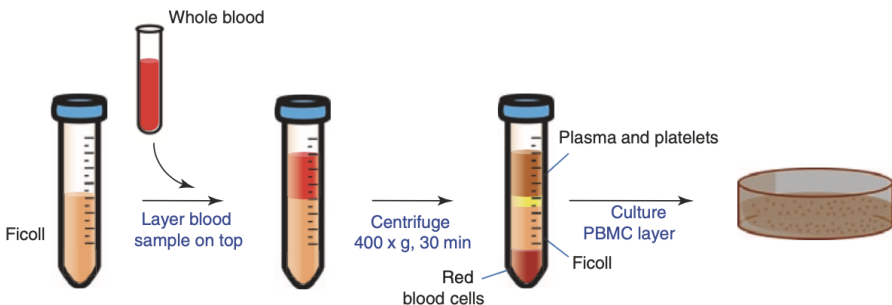
Sebastiano Alfio Torrisi^{1†}, Federica Geraci^{1†}, Maria Rosaria Tropea^{1†}, Margherita Grasso^{2,3}, Giuseppe Caruso³, Annamaria Fidilio², Nicolò Musso⁴, Giulia Sanfilippo¹, Fabio Tascedda⁵, Agostino Palmeri¹, Salvatore Salomone¹, Filippo Drago¹, Daniela Puzzo^{1,3}, Gian Marco Leggio^{1†} and Filippo Caraci^{2,3*†}

frontiers
in Pharmacology

ORIGINAL RESEARCH
published: 21 June 2019
doi: 10.3389/fphar.2019.00693



LA FLUOXETINA AUMENTA IL RILASCIO DI TGF- β 1 NELLE PBMCs DI SOGGETTI CON DS



- Isolamento di PBMCs da soggetti sani e con DS
- Le PBMCs sono state mantenute in terreni di coltura per 1 settimana
- Trattamento FLX 1 μ M (concentrazioni terapeutiche) per 24 ore
- Il terreno di coltura è stato raccolto per il saggio ELISA prima (T0) e dopo (T1) il trattamento con FLX

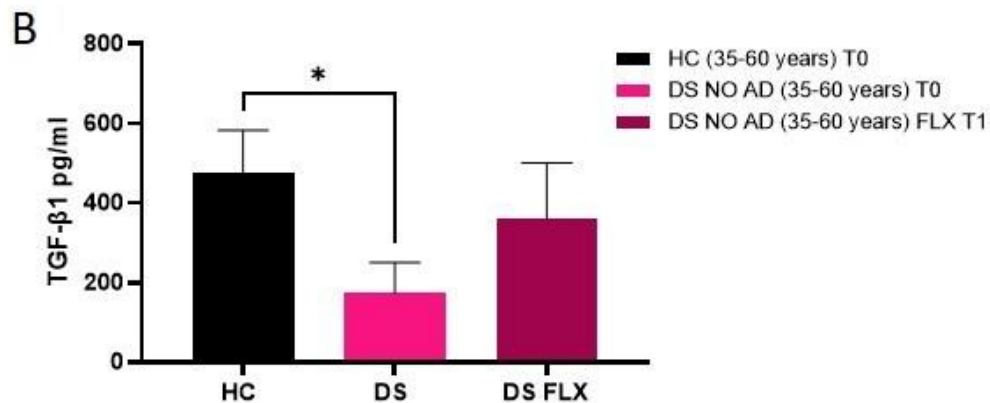
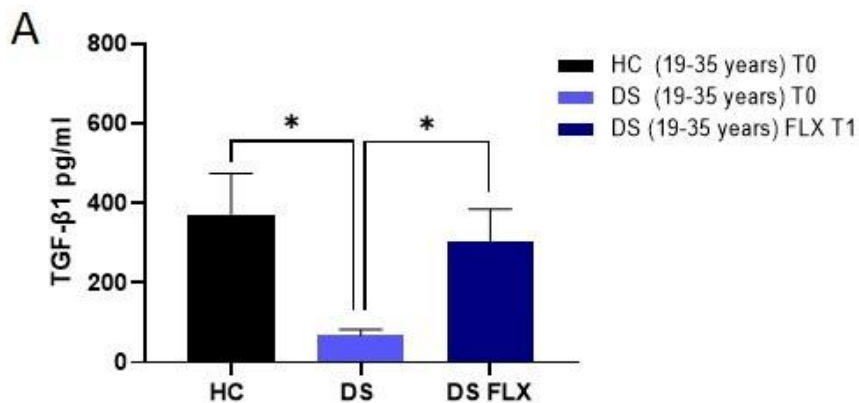


FIGURA 7. Quantificazione dei livelli TGF- β 1 nei terreni di coltura delle PBMC prima (T0) e dopo il trattamento con FLX (T1).

A-B) One-way ANOVA, Non-parametric test, Kruskal Wallis test, Dunn's post-hoc, * $p < 0.05$

CONCLUSIONI

- ✓ È di fondamentale importanza trovare nuovi biomarcatori o nuovi target farmacologici che siano predittivi del declino cognitivo nei soggetti con DS
- ✓ Diverse ipotesi sono state formulate per spiegare i meccanismi molecolari alla base del deterioramento cognitivo nei soggetti con DS e la correlazione tra AD e DS: **possibile deficit di fattori neurotrofici**
- ✓ In questo contesto, **i biomarcatori ematici** offrono il vantaggio di essere facilmente accessibili, meno costosi e meglio tollerati rispetto agli approcci di neuroimaging e CSF biomarkers
- ✓ Questo studio suggerisce che il **deficit di TGF- β 1** potrebbe essere un evento precoce nella fisiopatologia del declino cognitivo associato alla DS ed un nuovo target farmacologico per il trattamento dei deficit cognitivi nella DS
- ✓ La **fluoxetina**, dotata di attività neuroprotettiva, potrebbe essere studiata in futuri studi clinici controllati per il trattamento del deficit cognitivo nella DS.



AIPO
SEZIONE
SIRACUSA



In collaborazione con

