

## Poster P.09.54

### NEUROTROPHIC-MIMETIC STRATEGY TO RESCUE SYNAPTIC PLASTICITY AND COGNITIVE FUNCTIONS IN A MOUSE MODEL OF DOWN SYNDROME

Parrini M.<sup>[1]</sup>, Alberti M.<sup>[1]</sup>, Colombi I.<sup>[1]</sup>, Ghezzi D.<sup>[2]</sup>, Deidda G.<sup>[1]</sup>, Cancedda L.<sup>[1]</sup>, Contestabile A.\*<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Department of Neuroscience and Brain Technologies, Istituto Italiano di Tecnologia ~ Genova ~ Italy, <sup>[2]</sup>Medtronic Chair in Neuroengineering, EPFL ~ Lausanne ~ Switzerland

Down syndrome (DS) is caused by the triplication of human chromosome 21, and it is the most frequent genetic cause of mental retardation. Although numerous studies have shown that cognitive impairment possibly arises from dysfunction of the hippocampal circuit, there is little insight into neurobiological bases of these abnormalities, and thus, there has been little progress in defining effective treatments. The trisomic Ts65Dn mouse model of DS reproduces the essential cognitive disabilities of the human syndrome. Previous studies have shown that impaired synaptic plasticity of mature hippocampal neurons and decreased hippocampal adult neurogenesis are main determinants in reducing cognitive functions in DS animal models. Currently, most preclinical therapeutic approaches in the DS mouse models have focused on rescuing either one or the other of these impairments. Interestingly, we have found that the expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is decreased in the brains of DS patients. On the other hand, BDNF signaling modulates both synaptic plasticity, and adult neurogenesis. Therefore, we propose to promote BDNF/TrkB signaling using a BDNF-mimetic drug with the twofold aim of rescuing synaptic plasticity and increase adult neurogenesis toward the rescue of cognitive functions in a mouse model of DS. Our results indicate that indeed promoting BDNF/TrkB signaling with the BDNF-mimetic drug 7,8-Dihydroxyflavone (DHF) rescued hippocampal synaptic plasticity, increased dentate adult neurogenesis and restored cognitive performances in different behavioral tasks in Ts65Dn mice. However, our results also show that DHF activation of TrkB signaling pathway is distinct from the one exerted by endogenous BDNF. The long-term assessment of DHF usefulness in trisomic mice are currently under investigation. Overall, our experiments show in a reliable animal model of DS the efficacy of a novel and multifaceted therapeutic approach with good potential to be translated into clinical practice.

La sindrome di Down (DS) è causata dalla triplicazione del cromosoma umano 21, ed è la più frequente causa genetica di ritardo mentale. Anche se numerosi studi hanno dimostrato che il deterioramento cognitivo associato alla sindrome deriva principalmente dalla disfunzione del circuito ipocampale, ancora non si conoscono a sufficienza le basi neurobiologiche di queste anomalie e pertanto, pochi progressi sono stati ottenuti nel definire trattamenti farmacologici efficaci. Il modello murino trisomico Ts65Dn riproduce le principali disabilità cognitive della sindrome umana. Studi precedenti hanno dimostrato che l'alterata plasticità sinaptica dei circuiti neuronali e la diminuita neurogenesi adulta dell'ippocampo sono tra le cause principali dei deficit cognitivi in modelli animali di DS. Attualmente, la maggior parte degli approcci terapeutici preclinici che sono stati testati in modelli di DS sono incentrati sul recupero di uno o l'altro di questi aspetti. I nostri dati indicano che l'espressione del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è ridotta nel cervello dei pazienti con DS. D'altra parte, la via di segnalazione del BDNF è nota modulare sia la plasticità sinaptica sia la neurogenesi adulta. Pertanto, proponiamo di stimolare questa via di segnalazione attraverso l'uso di un farmaco BDNF-mimetico con il duplice obiettivo di promuovere la plasticità sinaptica e aumentare la neurogenesi adulta allo scopo di recuperare i deficit cognitivi del modello murino Ts65Dn. I nostri dati indicano che effettivamente, la stimolazione della via di questa via di segnalazione con il BDNF-mimetico 7,8-Dihydroxyflavone (DHF) è in grado di recuperare la plasticità sinaptica, la neurogenesi

ippocampale e i deficit cognitivi in diversi test comportamentali nei topi trisomici. Tuttavia i nostri risultati mostrano anche che l'attivazione del recettore per il BDNF è diversa da quella esercitata dal BDNF endogeno. Attualmente stiamo anche valutando l'effetto del trattamento a lungo termine con il DHF sugli animali trisomici. Nel complesso, i nostri esperimenti mostrano, in un modello animale di DS, l'efficacia di un nuovo approccio terapeutico con un buon potenziale per essere tradotto in pratica clinica.

1. Parrini M, Ghezzi D, Deidda G, Medrihan L, Castroflorio E, Alberti M, Baldelli P, Cancedda L, Contestabile A\*.

Aerobic exercise and a BDNF-mimetic therapy rescue learning and memory in a mouse model of Down syndrome. *Scientific Reports*. 2017; 7, 16825.

2. Contestabile A\*, Magara S, Cancedda L.

The GABAergic hypothesis for cognitive disabilities in Down syndrome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017; 11, 54.

3. Valenti D, de Bari L, De Rasmio D, Signorile A, Henrion-Caude A, Contestabile A, Vacca R.A.

The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3-gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1862, 1093-1104.

4. Deidda G, Parrini M, Naskar S, Fernandez Bozarth I, Contestabile A\*, Cancedda L\*.

Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome.

*Nature Medicine*. 2015; 21, 318-26.

5. Contestabile A\*, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L.

Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123, 348-61.

Sindrome di Down

Coordinator: Andrea Contestabile

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2015

**Telethon Project (nr):**

GGP15043

**Disease Name:**

Down Syndrome

**Keywords:**

Down syndrome, Neurotrophins, cognitive disabilities